

In re Application of:

Schaepe et al.

Application No.:

10/687,477

Filing Date:

October 15, 2003

Title:

Extracting Information from Input Data
Using a Semantic Cognition Network

Direct to:

Mail Stop MISSING PARTS
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450**NOTICE UNDER 37 CFR 1.251 – Pending Application****Statement (check the appropriate box):**

☒ The copy submitted with this reply is a complete and accurate copy of applicant's record of all of the correspondence between the Office and the applicant for the above-identified application (except for U.S. patent documents), and applicant is not aware of any correspondence between the Office and applicant for the above-identified application that is not among applicant's records.

☐ The copy of the paper(s) listed in the notice under 37 CFR 1.251 is/are a complete and accurate copy of applicant's record of such paper(s).

☐ The papers produced by applicant are applicant's complete record of all of the correspondence between the Office and the applicant for the above-identified application (except for U.S. patent documents), and applicant is not aware of any correspondence between the Office and the applicant for the above-identified application that is not among applicant's records.

☐ Applicant does not possess any record of the correspondence between the Office and the applicant for the above-identified application.

Date

January 26, 2005

Signature

Darien K. WallaceDARIEN K. WALLACE
Typed or printed name**A Copy of this notice should be returned with the reply.**

Burden Hour Statement: This collection of information is required by 37 CFR 1.251. The information is used by the public to reply to a request for copies of correspondence between the applicant and the USPTO in order to reconstruct an application file. Confidentiality is governed by 35 U.S.C. 122 and 37 CFR 1.14. This form is estimated to take 60 minutes to complete. This time will vary depending upon the needs of the individual case. Any comments on the amount of time you are required to complete this form should be sent to the Chief Information Officer, U.S. Patent and Trademark Office, P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450. DO NOT SEND FEES OR COMPLETED FORMS TO THIS ADDRESS. SEND TO: Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450.

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 102 48 013.3

Anmeldetag: 15. Oktober 2002

Anmelder/Inhaber: Definiens AG, 80339 München/DE

Bezeichnung: Verfahren und System zum prozessorientierten Ver-
arbeiten von Daten

IPC: G 06 F 17/30

**CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT**

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 13. Januar 2005
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag


Brosig

Beschreibung

Das Verfahren zur „automatischen Erzeugung von fraktal hierarchischen Netzen n-ter Ordnung“ wird im folgenden Sinne erweitert: Der bisher als statisch betrachteter Merkmalsraum wird dynamisch und unterliegt damit der Evolution. Die hierarchische Vernetzung erstreckt sich nicht mehr nur auf einen Zustand von Objekten (bzw. Netzen und Teilnetzen), sondern auch über die Evolution von Zuständen, Objekten, wie auch Objektnetzen.

Die Achsen des dynamischen Merkmalsraumes stellen Zustände oder evolutionäre Abfolgen von Zuständen, von Klassenhierarchien und Klassen dar, wobei die herkömmlichen Merkmale in evolutionär veränderbaren Unterräumen dieses Merkmalsraumes abgebildet werden. Vorschriften sind Attraktoren im evolutionär veränderbaren Merkmalsraum (der Merkmalsraum organisiert sich als evolutionär veränderbare und fraktal hierarchisch aufgespannter Merkmalsraum). Dieser dynamischer Merkmalsraum wird zur Evolution und Extraktion von „Objects of Interest“ benutzt, d.h. damit kann gezielt nach Objekten gesucht werden, deren Extraktion die Aufgabenstellung eines Analyseprozesses ist.

Während der Evolution of „Objects of Interest“ entsteht „Metawissen“. Dieses Metawissen beschreibt die momentanen Klassenzuordnungen von „Metaobjekten of Interest“, die Entwicklung dieser Klassenzuordnungen und die Evidenz von Klassenhierarchien und deren Entwicklung. D.h. Evolution erfolgt durch die Anwendung aufeinanderfolgender Klassifikationen und Klassifikationsvorschriften (wobei Klassifikationsvorschriften auch strukturbildende Prozesse sein können) d.h. als Entstehungsprozeß und Entstehungsgeschichte der „Objects of Interest“ oder als Entstehungsprozeß und Entstehungsgeschichte deren Nachbarschaft.

Abbruchkriterien für den Evolutionsprozeß werden über Anwendungsvorschrift definiert, die damit selbst ein wesentliche Merkmale von „Objects of Interest“ sind.

Die sequentielle Zuordnung während des Evolutionsprozesses von „Objekten“ zu „Metobjects of Interest“ oder zu „Meta-Kontext“ of Objects of Interest, ist ebenfalls ein wesentliches Merkmal des Objects of Interest.

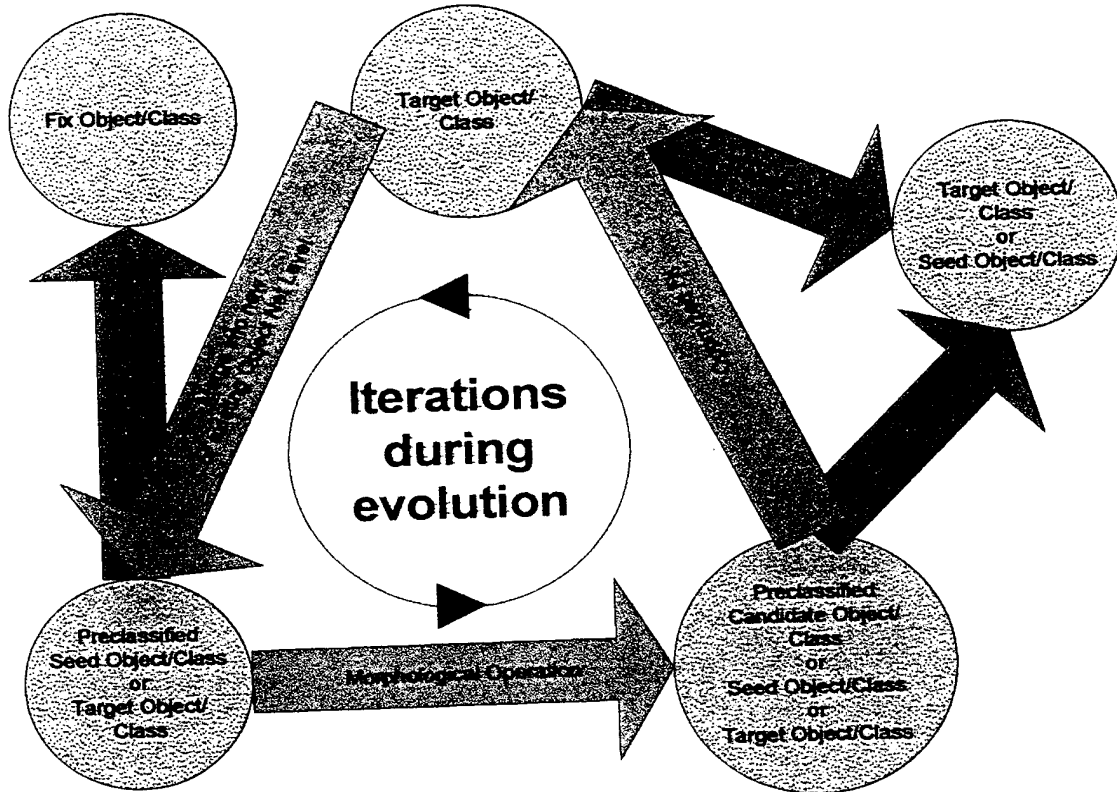
- „Meta Objects of Interest“ oder „Meta Classes of Interest“ sind als die Objekte und Klassen zu definieren, welche als evolutionäre Zwischenzustände der zu extrahierenden „Objects of Interest“ während der Entwicklungsstadien dieser „Objects of Interest“ entstehen.
- Die evolutionäre Entwicklung von „Meta Objects of Interest“ oder „Context Objects of Interest“ sind Merkmale des Objects of Interest.
- Das „Object of Interest“ kann über die Evolution der Nachbarschaft (d.h. der evolutionär veränderbaren Nachbarschaft) entstehen.
- Fixklassen sind Klassen, deren Objekte Ziel einer Objektevolution sein können, aber selbst nicht mehr an der Evolution teilnehmen.

Die Classification based Object Evolution wird als Dreiecksprozess zwischen verschiedenen klassifizierten Objekten und deren Klassen aufgefaßt. Eine Gruppe bilden die Seed Objects (Keimobjekte), die als Startobjekte der Evolution dienen. Die zweite Gruppe sind die Candidate Objects, die mögliche Kandidaten für eine morphologische/strukturbildende Operation mit den benachbarten Seed Objects sind. Alternativ können auch andere Seed oder Target Objects als Candidate Objects verwendet werden.

Die neu entstandenen Objekte („Object of Interest“) werden an Hand einer dritten Gruppe von Klassen, den Target Classes („Class of Interest“) klassifiziert. Ein Optimierungskriteriums (Optimized Fit) ermittelt die optimale Kombination eines Seed Objects mit seinen benachbarten Candidate Objects.

Verschiedenen morphologische Operation können parallel, nacheinander oder konkurrierend bei der Ermittlung der optimalen Kombination eingesetzt werden.

Classification based Object Evolution (Triangle Process)

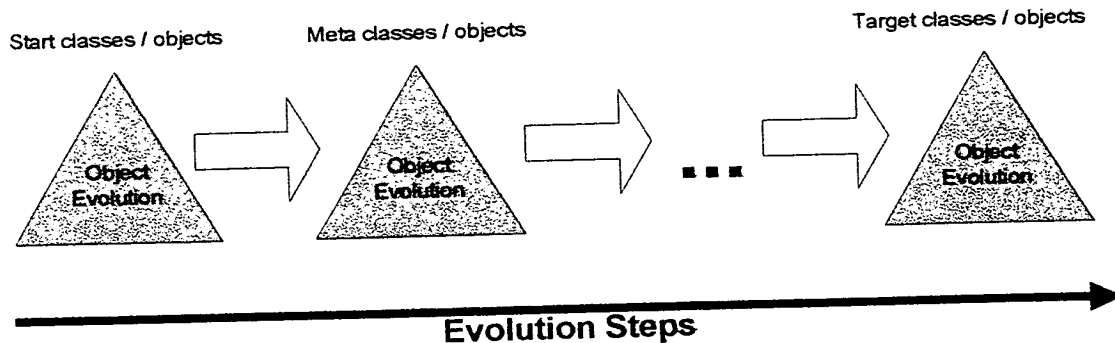


In einem iterativen Prozeß, der Objekt-Evolution, werden die neu entstandenen Target Objects als Seed Objects einer neuen Iteration des Dreiecksprozesses eingesetzt. Die Zugehörigkeit eines Target Objects zu seiner Target Klasse nach jedem Evolutionsschritt wird im Vergleich zum Ergebnis der vorherigen Stufe optimiert. Der Evolutionsprozeß stoppt, sobald keine Optimierung der einzelnen Target Objects durch eine morphologische Operation mehr möglich ist. Seed Objects, die nie der Evolution unterliegen bleiben Seed Objects.

Die Zugehörigkeit eines auf diese Weise der Evolution unterworfenen Target Objects zu einer Target Class kann nach jedem Evolutionsschritt zu einer anderen Target Class wechseln.

Seed oder Target Objects, die zwischen zwei aufeinander folgenden Evolutionsschritten als Fix Objects klassifiziert werden können, unterliegen keiner weiteren Evolution.

Object Evolution



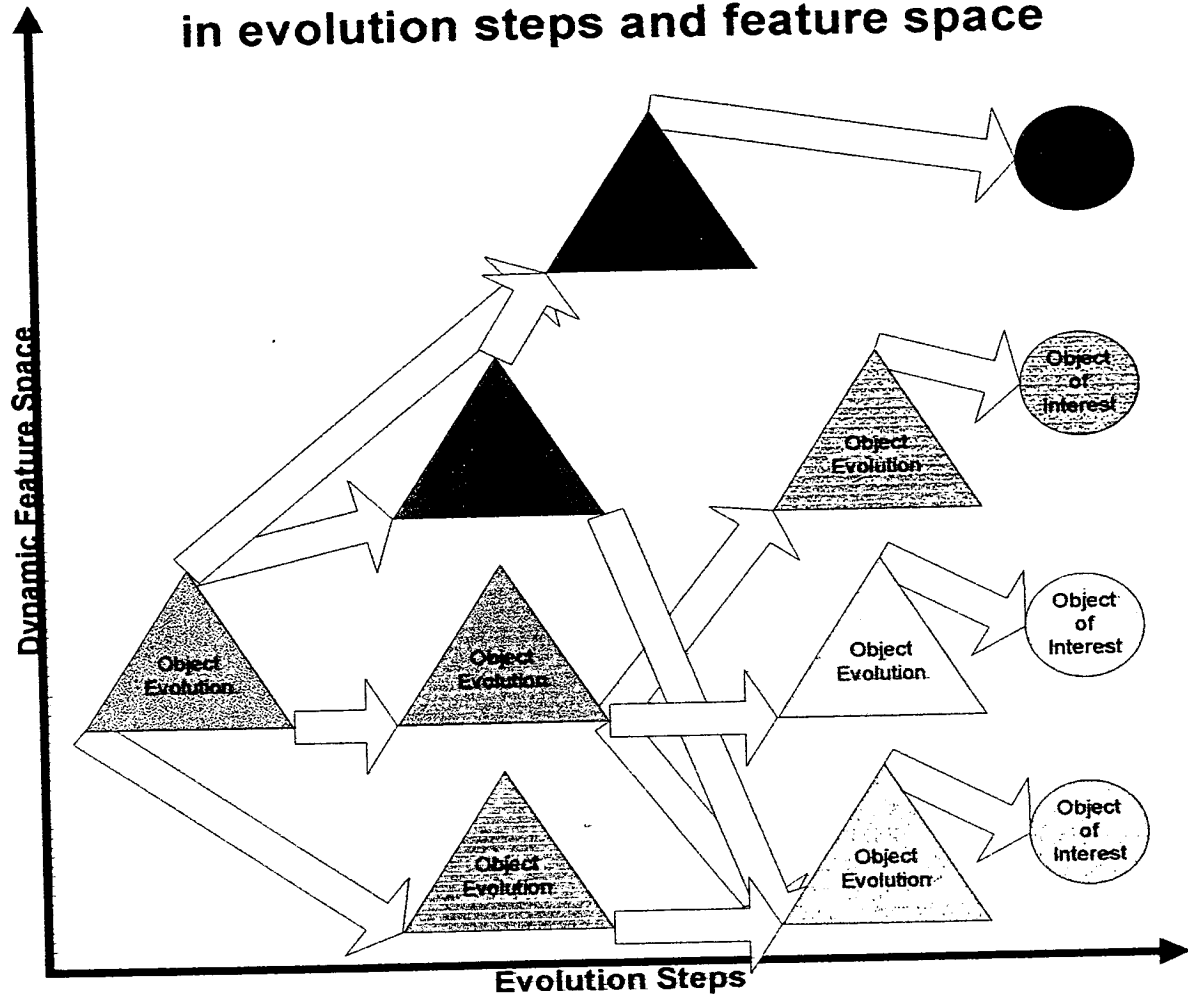
Um die Evolution von Keimobjekt zum Target zusteuern, können Zwischen – bzw. Metazustände oder Metaklassen definiert werden, welche das Objekt auf den Weg zum Target annehmen kann. Dieses ermöglicht die Gewichtung von Merkmalen, da manche Merkmale erst ab Erreichen bestimmter Bedingungen wichtig für die Identifizierung einer Klasse werden. So kommt es zur evolutionären Entwicklung von Merkmalprofilen (dynamisches Merkmalsprofil) von Klassen und Objekten (d.h. über die Merkmale von Metaklassen), die das Wachstums- oder Schrumpfungsstadium eines Objektes innerhalb des Bildes beschreiben können.

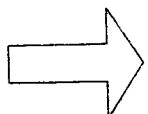
Durch relationale Abhängigkeit einzelner Keim-, Kandidaten- bzw. „Classes of Interest“ untereinander kann eine gezielte Steuerung der Evolution eines Bildobjektes, d.h. der Entwicklungsgeschichte erreicht werden. Damit kann Wissen über optimale Strategien oder Kombinationen von miteinander kooperierenden oder konkurrierenden Strategien gewonnen werden, die für nachfolgende ähnliche Aufgaben als Primäransatz zur Objektevolution genutzt werden.

Zur Vermeidung lokaler Optima während der Objektevolution kann nicht nur der optimale Evolutionspfad, d.h. die Entwicklungsgeschichte, verfolgt werden sondern auch andere suboptimale Pfade. Die Zugehörigkeit eines „Object of Interest“ zu einer „Class of Interest“ wird am Ende jedes Pfades verglichen und das Ergebnis des optimalen Pfades bleibt bestehen. Die Optimalität definiert sich über die Ähnlichkeit zur Zielklasse (Target) oder die Länge bzw. Geschwindigkeit des Pfades mit dem die Zielklasse erreicht wird.

Die Suche im Merkmalsraum wird über vordefinierten „Metaklassen“ als „charakteristische“ Zwischenstadien (Metaklassen) der Entwicklung eines Objektes gesteuert. Das ganze Verfahren stellt einen automatischen Prozess zur „Simulation“ von „Objekts of Interest“ dar. Es wird das gesuchte „Objekt“ über definierte „Zwischenstationen“ seines „Werdes“ simuliert. Dadurch werden „Wege“ bzw. „Trajektorien“ im Merkmalsraum ausgezeichnet und somit die „Suche“ im mehrdimensionalen Merkmalsraum vereinfacht und schneller gemacht. Trajektorien werden bewertet, je nachdem wie oft sie frequentiert werden. Wird eine Trajektorie mehrmals von Metaobjekten oft frequentiert, so ist mehr zu bewerten als eine die weniger frequentiert wird. So kann das System dieses Wissen als Basis für den Lernprozesses des Systems benutzen. Bevorzugt werden also oft frequentierte und zum Target führende Trajektorien. Dieses Wissen ist für das System als wertvoll zu bewerten und mit den Ergebnissen der Datenauswertung zu speichern und zu dokumentieren.

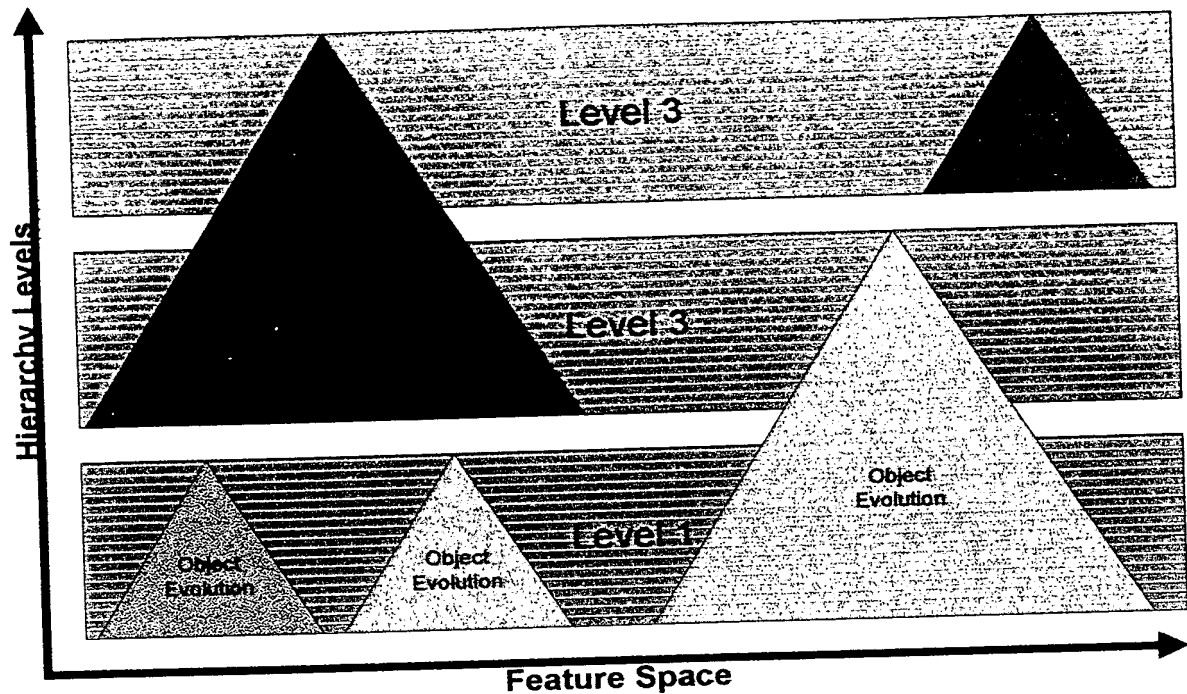
Object Evolution in evolution steps and feature space



 = Trajetorie / Evolution Path in evolution steps and dynamical feature space

Das Verfahren kann auf mehreren Hierarchieebenen und für mehrere Targets, Seeds, Metaobjekts gleichzeitig ausgeführt werden. Eine Seed-Klasse kann zu mehreren Targets führen und umgekehrt. Trajektorien können sich im Merkmalsraum teilen und zu unterschiedlichen Targets führen. Konkurrenzen zwischen Klassen können und dürfen auftreten.

Object Evolution Concurrent in different levels



Object Evolution runs concurrently on different levels and within one level

Anwendungsbeispiel:

Ein Bild wird durch ein Segmentationsverfahren in ein fraktal hierarchisches Netz von Bildobjekten unterteilt. Diese Bildobjekte können über ihre Eigenschaften klassifiziert werden. Für Bildobjekte werden morphologische bzw. strukturbildende Operationen definiert, wie z.B.:

1.) Dilation/Erosion:

Die klassifikationsbasierte dynamische und automatische Dilation (Wachstum) ist die Vereinigung eines Seed Objects mit benachbarten Candidate Objects. Die klassifikationsbasierte Erosion (Schrumpfung) ist eine Subtraktion von Candidate Objects einer niedrigeren Auflösungsebene von einem Seed Object auf einer höheren Ebene. Der Optimized Fit kann z.B. als Fit All (alle Candidate Objects mit dem Seed Object), Best Fit (beste Kombination von Seed und einem Candidate Object) und Mutual Best Fit (beste Kombination von Seed und einem Candidate Object unter gegenseitiger Bestpassung anderer Seed Objects mit diesem Candidate Object) realisiert sein. Erosion und Dilation können in einem Evolutionsschritt als konkurrierende Prozesse realisiert werden. Prinzipiell können auch mehrere Erosionsprozesse zueinander in Konkurrenz auftreten, genauso Dilatationsprozesse.

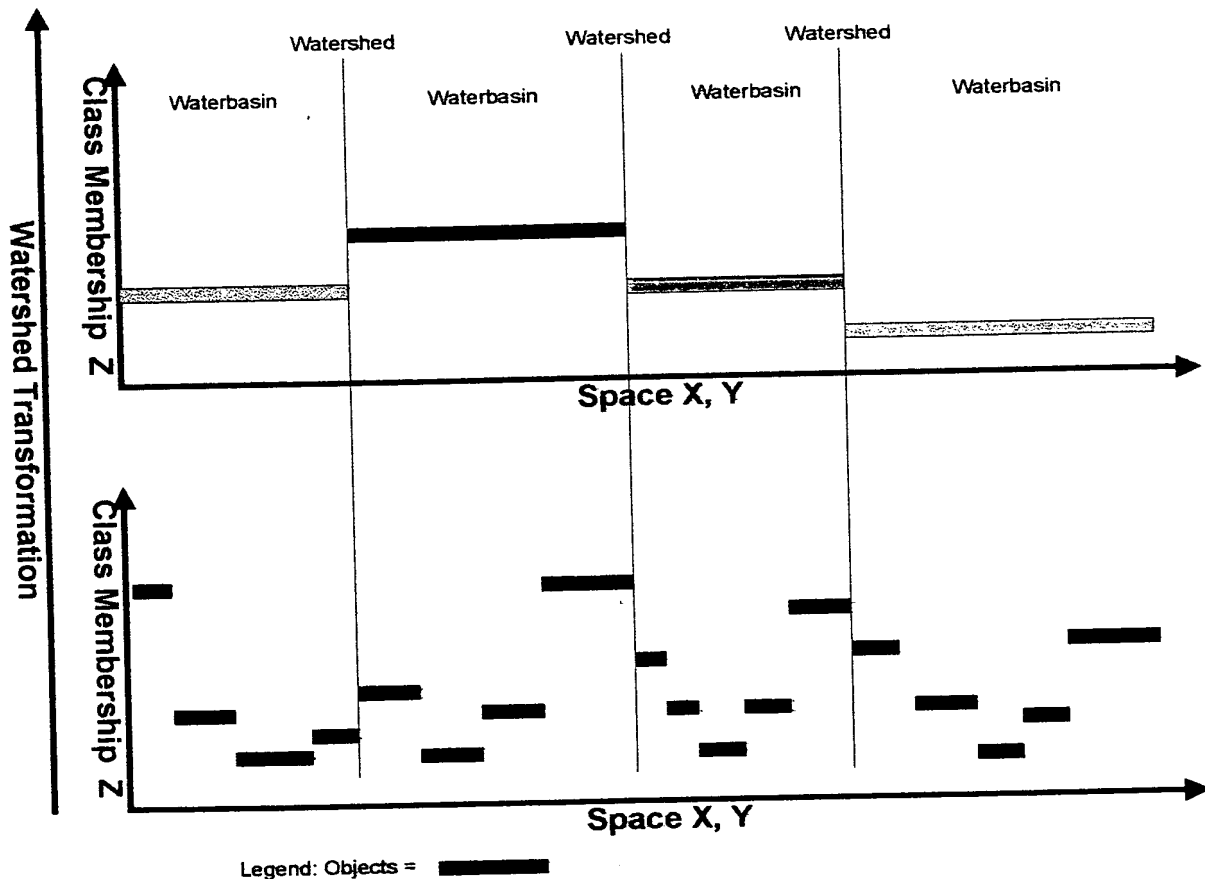
2.) Watershed Transformation (Wasserscheidentransformation):

Das Fractal Hierarchische Netz der Objekte wird als 3 dimensionale Landschaft $P(X, Y, Z)$ betrachtet. Das Nachbarschaftsnetz der Seed Objects in einer Ebene spannt die Dimensionen X und Y auf. Die dritte Dimension Z ist Klassenzugehörigkeitsfunktion der Objekte zu einer Klasse, die sich aus der

Kombination der Zugehörigkeitsfunktionen mittels fuzzy Operatoren der die Klassen definierenden Merkmale ergibt.

In dieser dreidimensionalen Landschaft werden die lokalen Minima der Klassenzugehörigkeitsfunktion Z virtuell mit einer Flüssigkeit geflutet, bis ein definierter Teil oder die ganze Landschaft überdeckt ist. Jedes einzelne lokale Minima der Seed Objects erzeugt eine neues Target Object (Flutungsbecken) im Netz auf einer höheren (oder auf der gleichen) Ebene und alle von der virtuellen Flüssigkeit überdeckten benachbarten Candidate Objects werden damit verschmolzen. Das neue Target Object ist zu andern Objekten abgegrenzt durch die Wasserscheiden (Watershed) in der Landschaft und den konkurrierenden Einzugsbereich benachbarter Flutungsbecken. Falls das Target Object während des Wachstums als Fix Class klassifiziert werden kann, so stopped das Wachstum dieses Objekts.

Object based Watershed Transformation



Statt die Klassenzugehörigkeitsfunktion Z , kann auch der Betrag der Gradienten der Klassezugehörigkeitsfunktion Z_{Grad} zwischen benachbarter Seed Objects $Z_{\text{Grad}} = |Z_i - Z_j|$ ($i, j \in \text{Seed Objects}$) als 3. Dimension aufgefaßt werden. Die lokalen Minima der Gradienten sind dann die Flutungsbecken der Wasserscheidentransformation.

Im Gegensatz dazu verwenden die entsprechenden bekannten Verfahren der Wasserscheidentransformation pixelbasierte Bilder und die Grau-/Farbwerte der Pixel zur Aufspannung der dreidimensionalen Landschaft.

Die Objektbasierten Wasserscheidentransformation kann evolutionär wiederum auf das resultieren Fraktal Hierachische Netz einer vorhergehenden Objektbasierten Wasserscheidentransformation angewendet werden und es entsteht eine Objekthierarchie mit verschiedenen aufgelösten Ebenen.

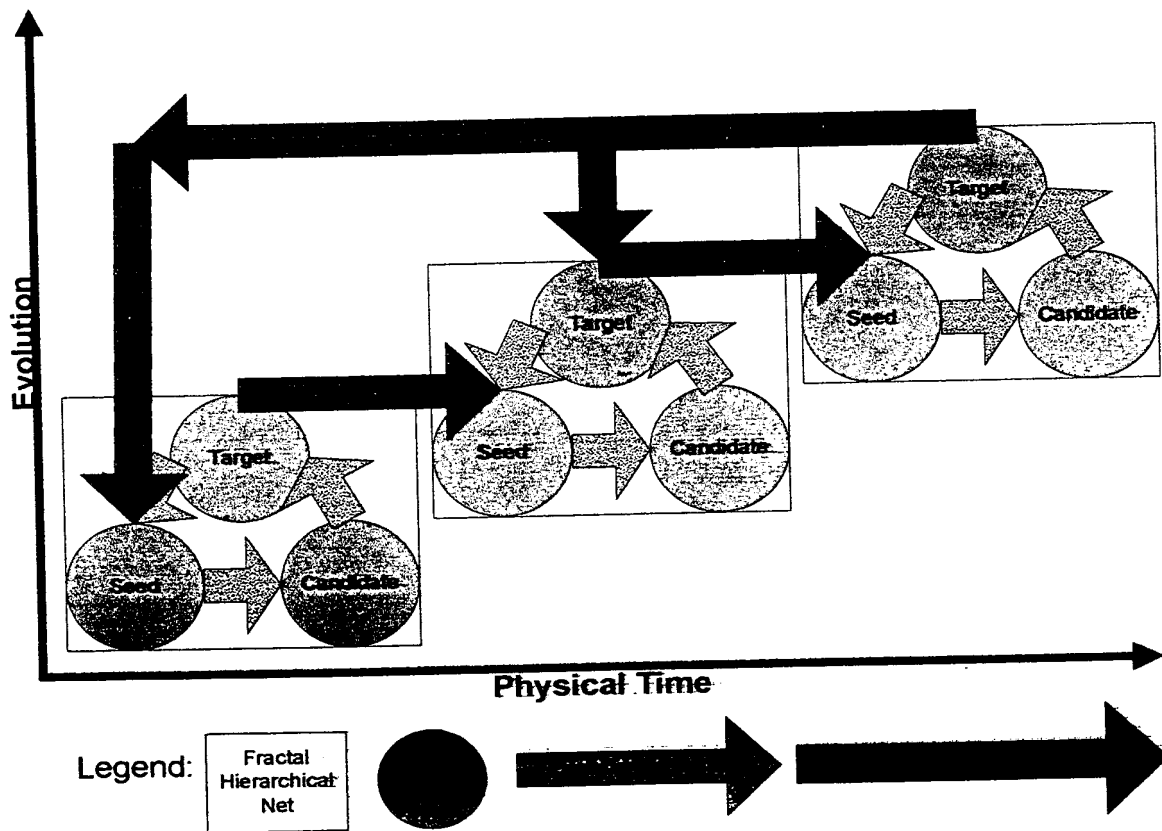
Mögliche Einsatzgebiete der Objektbasierten Wasserscheidentransformation sind:

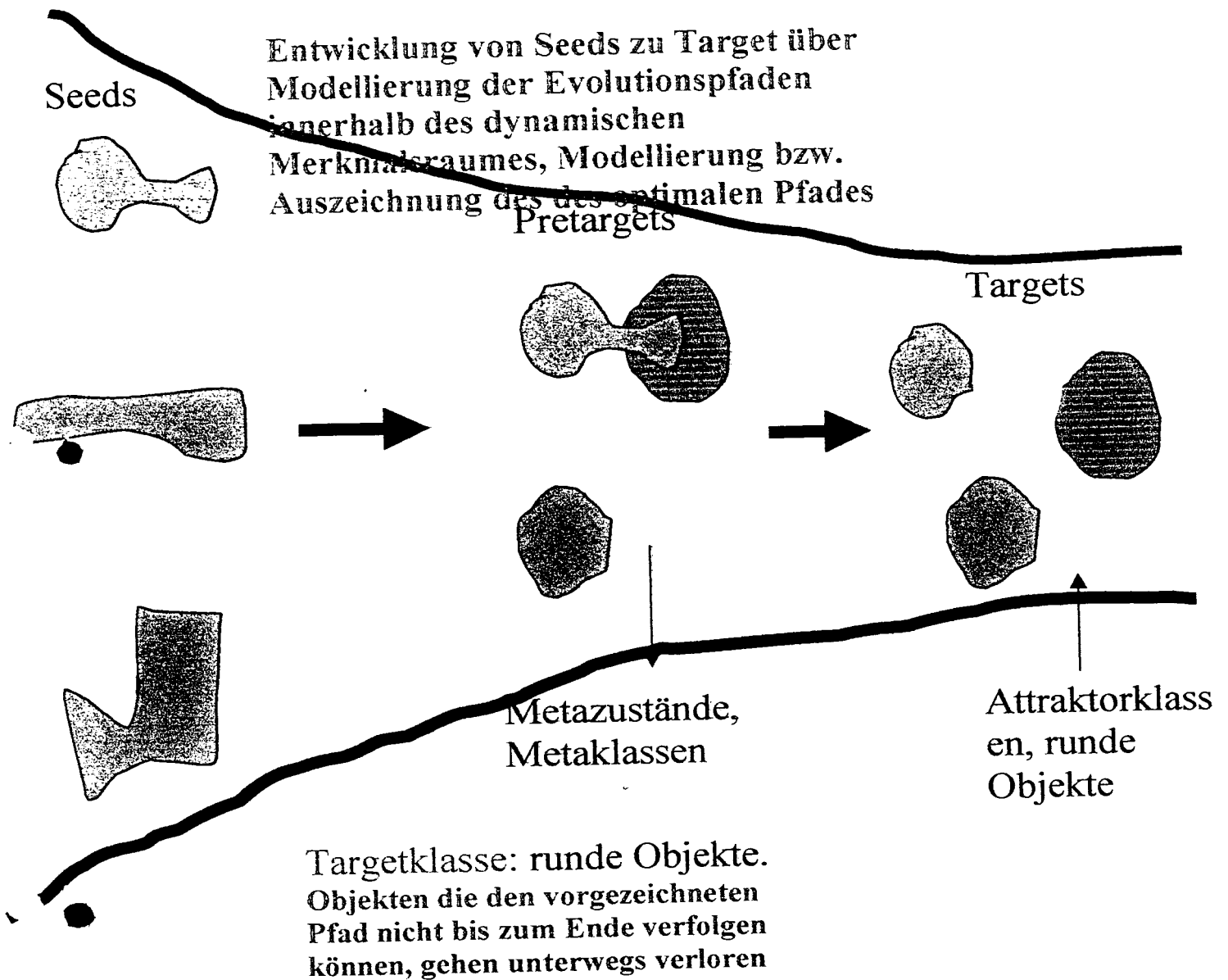
- Die Suche nach lokalen Extrema der Klassezugehörigkeitsfunktion in einem Objektnetz.
- Die Segmentierung von Objektnetzen an Hand der Klassenzugehörigkeitsfunktion. (was ist eine Klassenzugehörigkeitsfunktion? Eine Zugehörigkeitsfunktion gibt an welche Elemente mit welchem Grad zu einer Klasse gehören. Ist da nicht etwas doppelt ?)
- Die Trennung eines Objekts (z.B. die Trennung zwei sich überlappender Zellen) an den konkaven Stellen seiner Begrenzung durch Flutung der Objektlandschaft unter Verwendung des Merkmals, relative Distanz zur Begrenzung des Superobjektes.

3.) Anwendung der Classification based Object Evolution auf Zeitreihen wie z.B. Filmen:

Die Classification based Object Evolution kann auch auf Zeitreihen von Fraktal hierarchischen Netzen angewendet werden (z.B. Abfolge von Bildern). Dabei werden Target Objects in einem Netz als Seed Objects für die zeitlich folgenden Netze verwendet, bzw. auch für die Korrektur der Evolution. Mit Evolution wird die „intrinsische Zeit“, welche zur Prozessierung eines Dreiecks-Prozesses in der Evolutionsachse abläuft wobei mit physikalische Zeit die Zeit gemeint ist, welche den Dreieckprozess in der physikal Time Achse beschreibt. Der Übergang vom Seed zum Target entlang der physikalische Zeitachse kann z.B. über der Definition von geeigneten Übergangsklassen anhand von geeigneten Merkmalen wie z.B. Formmerkmalen realisiert werden.

Object Evolution on time sequences of Fractal Hierarchical Nets





Könnte noch als Beispiel dazu kommen.:
Wie finde ich Schnuller:

Als optimaler Weg im Sinne von Geschwindigkeit und Treffsicherheit, könnte sich herausstellen.

- starte mit kleinen Kreisen die konzentrisch wachsen, solange ausreichende Homogenität gegeben ist. (metaobjekte der Klasse Kreis)
- Ausgehend von dem entstandenen Kreis wird die hohe Formhomogenität aufgegeben und ein kreisähnliches Gebilde mit ähnlichem Flächeninhalt gesucht (Metaobjekte der Klasse „kreisähnlich“)
- Ausgehend von dem entstandenen kreisähnlichen Gebilde wird ein Fortsatz mit einer bestimmten Breite (Breite / Durchmesser des Kreises) gesucht
- Wird kein Fortsatz gefunden – stirbt das Objekt.

- Wird ein Fortsatz gefunden wächst der Fortsatz bis zu einem bestimmten Längen/Kreisdurchmesser.
- Ist bis zu dem Maximalwert keine Verbreiterung in Sicht, wird abgebrochen
- Sonst über konzentrische Kreise der komplette Schnuller gefunden.

Die supoptimalen Wege

- Suche Geradenstück mit großem und kleinem benachbarten Kreis
- suche ohne berücksichtigung der geometrischen längen/breitenverhältnisse

könnten über ihre suboptimale Performance ausgeschieden sein. Sind aber noch im Gedächtnis vorhanden, da sie ja eigentlich zum Ziel führten – Sie könnten für leicht andere Aufgaben eventuell hilfreich sein. – Wissen ist adaptiv.

Die Vielfältigkeit der Auswertungsaufgaben in Cognition Networks erfordert ein einfaches aber hochflexibles und leistungsfähiges Verfahren, das es ermöglicht selbständig komplexe Wissensextraktionen aus beliebigen Datenstrukturen (wie z.B. Bilddaten, Texte etc.) zu entwickeln.

Im folgenden wird das Verfahren beispielhaft an Bilddaten beschrieben.

Zentrale Anforderungen an Wissensextraktionsverfahren sind Stabilität, Robustheit und Übertragbarkeit. Dafür müssen die eingesetzten Verfahren möglichst losgelöst von den konkreten „Eigenschaften“ der Datenstrukturen (Farbwerte etc.) entwickelt werden und die Aufgabenstellung durch die Repräsentation von übergeordneten strukturellen, relationalen und anderen stabilen, robusten und übertragbaren „Eigenschaften“ lösen.

Komplexe Wissensextraktionsverfahren erfordern sowohl „Pixel“- als auch „Objekt“-basierte Analysen die wahlweise global als auch adaptiv und/oder lokal anwendbar sein müssen (Hybride Verfahren).

In vielen Einsatzgebieten, wie z.B. der medizinischen Bildanalyse, ist insbesondere die Automatisierung der Analyse von wesentlicher Bedeutung.

Die Erstellung der Wissensextraktionsverfahren kann sowohl ohne eigene Programmierkenntnisse über eine graphische Benutzerschnittstelle (GUI, Rapid Prototyping) als auch über eine geeignete „Programmiersprache“ erfolgen.

Ein sehr allgemeines Verfahren für die Wissensrepräsentation und -prozessierung wurde von der

Definiens AG als „fraktales Netz n'ter Ordnung“ bereits patentiert (DE 199 08 204 A 1). Derartige Netze werden weiterhin als „Cognition Networks“ bezeichnet (das Patent im folgenden als P1).

Eine Adaption dieser allgemeine Struktur wurde als „Verfahren zu Verarbeitung von Datenstrukturen“ patentiert (DE 199 60 372 A1) (das Patent wird im folgenden als P2). Hier wird eine konkrete Ausprägung eines fraktalen Netzes n-ter Ordnung beschrieben, die in der Lage ist, Datenstrukturen zu verarbeiten. Dazu dienen insbesondere nach Anspruch 15 „Prozessierungsobjekte“, die Algorithmen und Ablaufsteuerungen enthalten, die auf semantischen Einheiten, zu denen eine Verknüpfung besteht, wirken können. Nach Anspruch können 18 diese Prozessierungsobjekte an ein „Klassenobjekt“ geknüpft sein und so lokale Prozessierungen ermöglichen. Dazu können die Prozessierungsobjekte nach Anspruch 35 auf eine Vielzahl von „Algorithmen“ zurückgreifen.

Große Teile diese Erfindung wurde in einer konkreten Softwareimplementierung (eCognition) umgesetzt. Für eine konkrete Realisierung der „Prozessierungsobjekte“ entlang der beschriebenen Konzepte scheiterte jedoch lange an dem Brückenschlag von der allgemeinen Beschreibung von P1 und P2 zur konkreten Anwendung (eCognition).

Insbesondere die Probleme der lokal adaptiven Prozessierung, der Ablaufsteuerung und der „Hybridität“ konnten nur in Ansätzen adressiert werden.

Erste Ansätze sind an verschiedensten Stellen in eCognition integriert:

- User defined Image Object Features
 - Protocol Editor
 - Classification Based Segmentation
 - Segmentierung auf globaler Bestpassung statt auf lokaler
 - Zuschaltbarkeit der „Klassifikationsbasierten“ Merkmale
 - darauf aufbauend die Automatische Bestimmung der Anwendbarkeit von Klassen
 - Umfangreicher Satz von „Klassifikationsbasierten“ Merkmalen
-
- Die Lösungen sind sehr spezifisch und daher inflexibel im Einsatz bei neuen Anforderungen des Users oder der Datenstrukturen
 - Es liegt kein schlüssiges Gesamtkonzept für eine umfassende Lösung der geschilderten Aufgaben vor.
 - Zahlreiche Anforderungen sind offen oder noch unzureichend integriert:
 - lokale Prozessierung
 - klassifikationsspezifische Prozessierung
 - benutzerdefinierte Merkmale
 - Stabilität und Übertragbarkeit der Regelsätze
 - Die Lösungen sind jeweils „Entweder-Oder“
 - entweder Pixelorientiert oder Objektorientiert
 - entweder globale Prozessierung oder lokal adaptive Prozessierung

Zahlreiche Nebenprobleme bestehen in aktuellen Softwareverfahren:

- Regelsätze sind stark an eine große Menge von absoluten Objekteigenschaften geknüpft
- Regelsätze sind statisch, d.h. die Klassen sind während der gesamten Auswertung fix
- Eine einmal gefundene Klassifikation kann nicht einfach festgehalten werden, sondern muß so beschrieben werden, daß sie in allen weiteren Auswertungsschritten bestehen bleibt. Dies kann oft nur durch sehr komplexe Klassenformulierungen erreicht werden.
- Insgesamt sind die Regelsätze oft sehr fragil und enthalten viele „Schmetterlingseffekte“
- Dadurch wird häufig die Übertragbarkeit eingeschränkt
- Eine wirkliche lokale Prozessierung ist nicht möglich, alle Verfahren werden global auf das gesamte Bild angewendet
- Die Segmentierung leidet an einer starken Abhängigkeit vom Bildmaterial und einer inhärenten „Unvorhersagbarkeit“, beeinflusst aber gleichzeitig alle weiteren Auswertungen substantiell
- Eine wirkliche dynamische Gestaltung der Bildobjekte entlang der aktuellen Auswertungsanforderungen ist nicht möglich
- Viele Verfahren sind fest implementiert und können nicht vom User nur im Rahmen vordefinierter Parameter verändert werden. (z.B. ist keine frei definierbare Segmentierungen vorhanden)

Die Erfindung schafft ein in sich schlüssiges Gesamtverfahren, das alle Notwendigkeiten für ein Datenanalyse System, wie in 1.1 beschrieben, bereitstellt. Die vorhandenen Konzepte der Cognition Network Technology lassen sich schlüssig und in einfacher Weise mit der Erfindung kombinieren und ergänzen sich gegenseitig.

Die Bildauswertung wird durch Prozessnetze modelliert. Die einzelnen Prozesse können „Bildobjekt Domänen“, „Klassen Domänen“ und Analyse-Verfahren (Algorithmen) umfassen. Prozesse sind in einer fraktal-hierarchischen vernetzen Struktur gegliedert, die gleichzeitig zur Ablaufsteuerung dient. Ein einzelner Prozess ist eine abgeschlossene Einheit, die eventuell versehen mit Kontextinformation selbständig agieren kann. Die Bildauswertung ist in diesem Modell die sequentielle oder parallele Ausführung eines fraktal-hierarchischen Prozessnetzes. Die Prozessierung kann dabei beliebig zwischen global und lokal und allen Zwischenstufen hin und her wandern. Auch das Berechnen von Bildobjekt – Eigenschaften (Merkmale) kann in ähnlicher Weise formuliert werden. Die Merkmalsberechnung ist also ein spezieller Prozess. Da Prozesse beliebig lokal/global arbeiten können und dabei stets die gesamte Kontextinformation der übergeordneten Prozesse zur Verfügung haben können Klassen und Merkmale ebenso relativ wie absolut beschrieben und ausgewertet werden. Ebenso ist eine adaptive Anpassung der Bildobjekte selbst an die jeweiligen Erfordernisse der Prozessierung möglich. Information bzw. Wissen kann entsprechend der Anforderungen und/oder Fragestellungen der Benutzer selektiv und gezielt aus den Datenstrukturen (Bildern, etc.) extrahiert werden

Folgende zusätzlichen Features führen zu einem „Visual Basic zur Wissensextraktion“:

- Die Klassifikation von Beziehungsobjekten zwischen den Bildobjekten erlaubt eine allgemeine und nachvollziehbare Möglichkeit zur Definition beliebiger Segmentierverfahren.
 - Die Formulierung von Zielfunktionen bei Optimierungsaufgaben. Dafür dient z.B. ein graphischer Editor vergleichbar mit einem Formeleditor und/oder Taschenrechner.
 - Der Satz an verfügbaren Basis-Algorithmen (wie z.B. Fusion, Klassifikation, Randoptimierung) kann über eine Programmiersprache beliebig erweitert werden.
 - Eine Art „Inline Compiler“ wie bei z.B. in Java kann für Performanceoptimierung eingesetzt werden
-
- Die allgemeinen Konzepte der Patente P1 und P2 werden so realisiert, das eine Schlüssige Bündelung aller „Analyse-Aktivitäten“ in einem einfachem Gesamtverfahren erfolgt.
 - Die Sichtweise wird von einer reinen Sicht aus dem Objekt heraus (Innensicht) zugunsten einer Sichtweise auf „Verfahren/Prozesse“, also einer Sichtweise von „Außen“ auf das Cognition Network, geändert. Die Verfahren/Jani hängen nicht am zu analysierenden Objekt selbst, sondern sind eigenständigen Objekte in einer eigenständigen Struktur (f-h Netz/Cognition Network), die auf beliebigen Ausschnitten der Cognition Networks der Bildobjekte und Klassen in freier Art und Weise agieren können. (siehe Skizze A)
 - Ebenso sind Prozesse nicht spezifisch für einzelne Klassen (P2, Anspruch 18) sondern agieren auch hier unabhängig.
 - Die Verknüpfung der Prozesse mit den Bildobjekten und Klassen erfolgt durch Domänen, die als eine konkrete Realisierung der durch eine Abstandsfunktion beschriebenen Nachbarschaft nach P1, Anspruch 22 gesehen werden können.
 - Diese Verknüpfung kann auch erst zur Laufzeit/Ausführungszeitpunkt des Prozesses erfolgen.
 - Das Wissensextraktionsverfahren besteht aus dem Zusammenspiel der drei „Welten“: Bildobjekte, Klassen, Prozesse. Die Prozesse fällt dabei die Rolle der agierenden Instanz zu.
 - Die in P2, Anspruch 15 erwähnte Ablaufsteuerung wird explizit und schlüssig durch die Netzstruktur der Prozesse realisiert. Dabei sind alle aus der Programmierung bekannten Freiheitsgrade möglich.
 - Die eher impliziten „Trigger“ - Mechanismen zur Ablaufsteuerung nach P1 und P2 sind ebenso denkbar, spielen aber gegenüber der vernetzten Struktur der Prozesse eine nachgeordnete Rolle.
-
- Die freie Formulierung beliebiger Prozessabläufe wird innerhalb eines schlüssigen Gesamtkonzeptes ermöglicht.
 - Die Entwicklung von beliebiger Analyseverfahren kann über ein graphisches Benutzerinterface geschehen und erfordert vom Anwender keine Programmierkenntnisse, bzw. Wissen über die inneren Aufbau von eCognition
 - Alle gängigen Kontrollstrukturen von Programmiersprachen (Schleifen, Verzweigungen,

Funktionsaufrufe, Sprünge und Ablaufsteuerung) sind im Prozessmodell enthalten bzw. in einfacher Weise zu realisieren.

- Der einfache und modulare Aufbau der Prozess Domäne aus den Komponenten (Bildobjekt Domäne, Klassen Domäne, Algorithmus Domäne) erlaubt den einfachen und flexiblen Ausbau und einen geringen Wartungsaufwand konkreter Implementierungen.
- Alle derzeit bekannten Anforderungen im Bereich lokale/globale, klassenspezifische und/oder objektspezifische Prozessierung werden erfüllt
- Die Erfindung kann allgemein zur Erstellung von Wissensextraktionsverfahren mit Hilfe von Cognition Networks aus beliebigen Datenstrukturen verwendet werden

- Hybrides Verfahren
 - sowohl Pixel als auch Objekt - basiert
 - sowohl global als auf lokal
 - sowohl adaptiv als auch nicht adaptiv
- f-h Prozess Domänen basierte Wissensextraktion aus Datenstrukturen
- Domänen Janus
- Visual Basic für Bilder
- Djini Technology

1. Generelle Beschreibung

In der Beschreibung wird versucht die Analogie zu einem Computerprogramm aufzuzeigen. Vergleichbare Strukturen oder Begriffe erscheinen (*kursiv in Klammern*). Diese Analogie dient lediglich zur Verständnis des Verfahrens.

Ein Prozess (*function*) besteht aus folgenden Komponenten (*code*)

- Bildobjektdomäne
- Klassendomäne
- Algorithmdomäne
- Kontrollstrukturen

Ein Prozess kann beliebig viele Unterprozesse (*function calls*) enthalten. Diese werden als eine Art weitere Algorithmen des Prozesses vor oder nach dessen „Hauptalgorithmus“ ausgeführt. Dadurch entsteht eine Baum- oder auch nichtzyklische Netzstruktur vergleichbar zu einem Computerprogramm, das aus Funktionen zusammengesetzt ist. Die Prozessausführung erfolgt ausgehend von einem Prozess aus (*main function*), der dann sequentiell oder parallel (*threading model*) seinen enthaltenen Algorithmus und die Unterprozesse ausführt. Das gesamte Verfahren besteht also aus

- Netz von Prozessen (*source code*)

- Ablaufsteuerung (*program execution*)

Die wesentlichen Komponenten der Ablaufsteuerung sind

- Ausführungskontext (*call stack*)
- Zeiger auf den aktuellen Prozess (*point of execution, ip register*)
- Zeiger auf das aktuelle Objekt in der aktuellen Domäne
- *threading model* : sequentiell, parallel,...

2. Erläuterung der Prozess - Komponenten

Bildobjektdomäne ist eine beliebige Teilmenge des gesamten Bildobjektnetzes. Diese ist häufig durch topologische oder andere Eigenschaften spezifiziert. Beispiele sind:

- Bildobjektebene
- Die Nachbarschaft eines Objektes
- Die Unterobjekte eines Objektes
- Die Oberobjekte eines Objektes
- Objekte einer gewissen Klasse
- Objekte mit gewissen Eigenschaften
- Schnittmenge der obengenannten Domänen

Klassendomäne ist eine beliebige Teilmenge des Klassennetzes. Klassen müssen nicht über Merkmale definiert sein (leere Klassen).

Algorithmendomäne ist ein Teilmenge beliebiger Verfahren auf Bild und/oder Klassendomänen:

- Erzeugen von Bildobjekten (Segmentieren)
- Löschen von Teilnetzen des Bildobjektnetzes
- Klassifikation
- Berechnen von Merkmalen
- Speichern von Werten in den Objekten
- Bildobjekt Modifikation
 - Fusion
 - Randoptimierungen: Dilatation, Erosion
 - Objekt-Extraktion, Oberobjekt-Wechsel
- Überprüfen auf Extermaleigenschaften
- Verbindungen Aufbauen
- Objekte an Formen anpassen
- Ausgabe von Ergebnissen
- etc. ...

Algorithmen können auch parametrisiert werden, so das ein Algorithmus in der Lage ist gleich eine ganze Klasse von Algorithmen abzudecken.

Kontrollstrukturen wirken auf Prozessdomänen während der Ausführung einer Wissensextraktion. Beispiele sind:

- Bedingte Ausführung
- Schleifen
- Verzweigungen

3. Erläuterung der Ablaufsteuerung

Ausführungskontext speichert alle Informationen die einem Prozess zum Ausführungszeitpunkt zur Verfügung stehen. Die Ausführungskontexte der Prozesse werden ebenso wie die Prozesse vernetzt, so daß jedem Prozess die vollständige Information über den Ausführungszustand aller derzeit „aktiven“ Prozesse zur Verfügung steht. Eine wesentliche Information des Ausführungskontextes ist dabei die Position eines Prozesses in der aktuellen Bildobjekt, Klassen oder Algorithmen Domäne („aktive Objekt“).

Threading Modell definiert wie die Algorithmen und Unterprozesse eines Prozesses ausgeführt werden. Dabei sind alle Variationen zwischen sequentiell und vollständig parallel denkbar. Auch könnte jeder Prozess sein eigenes Threading Modell definieren das von der Ablaufsteuerung entsprechend realisiert wird.

4. Durchführung des Verfahrens

Um ein Bild mit Hilfe des Verfahrens zu analysieren sind folgende Schritte notwendig:

- Definition eines oder mehrerer Klassen Netze auf Basis der Cognition Network Technology
- Definition eines oder mehrerer Prozess Netze
- Auswahl des zu analysierenden Bildes
- Anwendung der Prozesse auf die Bilder

5. Unterschiede zu anderen Verfahren

Das Verfahren unterscheidet sich von Programmiersprachen durch folgende Aspekte:

- Das Schreiben des Quellcodes wird ersetzt durch die Auswahl geeigneter Bildobjekt, Klassen und Algorithmen - Domänen aus einem Pool vordefinierter „Schablonen“, sowie der Erstellung eines geeigneten f-h Prozessdomänennetzes
- Die Ablaufsteuerung und der Aufbau der Prozesse sind speziell angepaßt auf die Bedürfnisse der Wissensextraktion.
- Die „Programmierung“ erfolgt nicht auf Variablen sondern auf Cognition Networks

Das Verfahren erweitert, modifiziert, adaptiert, perzipiert oder transpiriert sich von den Grundsatzpatenten im Bereich Cognition Networks durch folgende Aspekte:

- Die Ablaufsteuerung ist eine eigenständige Einheit die losgelöst von Bildobjekten und Klassen agiert.
 - Bisher wurden Aktionen, Jani, Algorithmen, etc.. stets an Objekte im Cognition Network gehängt, bzw. waren ein Bestandteil der Objekte, von denen ausgehend sie agierten. Anschließend wurde ein nächstes Objekt durch eine „Triggerung“ zum „Nachdenken angeregt“.
 - Die genaue Form der Ablaufsteuerung blieb dabei unklar oder war durch implizite lokale Logiken und/oder Zusammenhänge charakterisiert, jedoch nie als eigene klare Instanz gekennzeichnet.
 - Diese bisherige Sichtweise ist extrem lokal im Gegensatz zur „klassischen“ Sichtweise der „globalen“ Prozessierung. Beide Sichtweisen haben eigene Schwierigkeiten:
 - globale Prozessierung ist sehr einfach aber nicht adaptiv
 - lokale Prozessierungen ist sehr adaptiv aber es ist sehr schwierig zu definieren wie das richtige Zusammenspiel lokal adaptiver Prozesse zu dem gewünschtem globalen Ergebnis führen soll. Es treten häufig Emmergenzprobleme oder der Zwang zu „Evolutionärem Selbstlernen“ auf. Um es auf die Spitze zu treiben: „Man muß den Schmetterlingen sagen wie sie fliegen sollen, damit das gewünschte Wetter dabei herauskommt.“
 - Das vorgestellte Verfahren umgeht diese Schwierigkeiten durch eine eigenständige Instanz (die Prozessnetze) die wechselwirkend mit dem Cognition Network sowohl global als auch beliebig stark lokal adaptiv arbeiten können. Der „Grad der Lokalität“ kann selbst adaptiv durch die Prozesse und das Cognition Netzwerk gesteuert werden. Die Sichtweise des Anwenders bleibt dabei stets eine von Außen: Er „sagt“ den Objekten, durch die von ihm definierten Prozessnetze, wie sie sich aus einer gewissen Situation heraus zu verhalten haben. (siehe Skizze A)
- Vielleicht findet sich ja noch einer

Zusammenfassend ist das Verfahren als eine Verknüpfung der Cognition Network Technology mit den Verfahren der Programmierung zu einem neuem Verfahren mit einer Erweiterung der Möglichkeiten gegenüber den beiden Einzel - Verfahren „Programmierung“ und „Cognition Networks“ alleine zu bezeichnen. Wesentliche Aspekte sind die Möglichkeit einer lokal adaptiven Prozessierung bei Beibehaltung einer globalen Sichtweise (Aussensicht) für den „Netzwerk Erschaffer“ zu sein, sowie die Realisierung der Wissensextraktion durch ein hybrides Modell.

1. Marktanalyse

1.1. Was der Markt will [35]

70% der in der Pharma- und „Lebenswissenschaften – „Life Science““ - Forschung erzeugten Daten sind Bilder. Firmen wie Scimagix (<http://www.Scimagix.com>), Soft Imaging System (<http://www.soft-imaging.de>) und Lion (<http://www.lionbioscience.com>) haben Plattformen entwickelt, welche Akquisition, Analyse, Speichern wie auch Korrelation von Bildern mit anderer biologischen Information ermöglichen.

Es gibt eine große Anzahl von Anwendungen für Bildanalyse im biomedizinischen Bereich, die je nach unterschiedlichen Kriterien in unterschiedliche Segmente unterteilt werden können. Dazu können folgende Applikationssegmente für den betreffenden Markt definiert werden:

- Applikationen je nach medizinischer Anwendung: Gewebezüchtung, Histologie, Zytologie, Ultrasound, Szindigraphie, MRI, PET, CT usw..
- Applikationen je nach therapeutischer Spezialisierung: Onkologie, Kardioangiologie, Dermatologie, CNS, Traumatologie.
- Applikationen je nach Funktion: Diagnose, Qualitätskontrolle, Medikamentenentwicklung.
- Applikationen je nach bisher unerfüllten Anforderungen: Automation, Ultra – Precision Analyse, Geschwindigkeit, Kostenreduktion, Effizientes Datenmanagement.
- Applikationen je nach Kunden: Krankenhäuser, Diagnosezentren, Forschungsinstitutionen, Universitäten, private Unternehmen.

Insgesamt lassen sich für die „Lebenswissenschaften Industrie“ und unter dem Kriterium der Bildanalyse - Anwendungen, zwei große Kategorien identifizieren, welche sich jeweils wiederum in zwei weiteren Klassen unterteilen lassen.

- „Lebenswissenschaften Forschung und Entwicklung“:
 - Grundlagenforschung und
 - Pharma - Forschung und Entwicklung:
 - Medikamenten - Entdeckung und
 - Medikamenten - Entwicklung.

Die andere Kategorie bezieht sich auf medizinischen Applikationen und unterteilt sich in folgenden Bereichen:

- medizinische Diagnostik
- Gewebezüchtung.

Die wichtigste Differenz zwischen den zwei obengenannten Gruppen ist, daß die erste davon Applikationen für die Zukunft erforscht, identifiziert und entwickelt. Deswegen ist sie auch mehr experimenteller Natur. Im Gegensatz dazu, wendet sich die zweite Gruppe schon etablierten Technologien zu, mit der Zielsetzung: Verbesserung der Gesundheit des Menschen.

Im Jahr 1999 z.B. haben 1020 Institutionen Elektronenmikroskope gekauft. Davon waren 74% d.h. 755 Institutionen aus der Industrie, 143 d.h. 14% medizinische Institutionen und 122 d.h. 12% Akademische Forschungsinstitute. Im selben Jahr wurden 244000 Lichtmikroskope wie folgt bei den obengenannten Marktsegmente verkauft: 52% d.h. 127000 Institutionen aus der Industrie, , 48000,00 d.h. 20% medizinische Institutionen und 69000 d.h. 28% Akademische Forschungsinstitute. Bei der „Confocal Mikroskopie“ sind die entsprechenden Verkäufe 272 und die Kunden teilen sich wie folgt auf: 65% d.h. 177 Institutionen aus der Industrie, ,19 d.h. 7% medizinische Institutionen und 76 d.h. 28% akademische Forschungsinstitute. Diese Angaben betreffen den internationalen Markt. Es ist ersichtlich, daß die Anzahl der verkauften Lichtmikroskope sehr deutlich die der Elektronenmikroskope überwiegt. Ein Grund dafür ist, daß der Preis für Lichtmikroskope deutlich niedriger als der für die Elektronenmikroskopie ist. Ein weiterer aber sehr wichtiger Grund ist die Tatsache, daß es bisher keine etablierte Methode gibt, welche die Erfassung von elektronenmikroskopischen Bildern in dem Sinne erlaubt, daß eine automatische Analyse und Erfassung anhand von Expertenwissen („evaluierten Schadensparametern“) zur Charakterisierung von Gewebeständen auf der intrazellulären Ebene, ermöglicht. Von enormer Bedeutung ist es zu verstehen, daß die unterschiedlichen Arten von Mikroskopie eher ergänzend und nicht konkurrierend zu einander betrachtet werden sollten. Licht-, Konfocal-, multimodale-, Fluoreszenz -, Elektronen - Mikroskopie und entsprechend 2D-, 3D-, 4D-, wie auch 6D- bzw. multidimensionales Imaging sind heute Standardanwendungen im biomedizinischen Bereich. Im speziellen die Elektronenmikroskopie wurde entwickelt, da es eine physikalische Limitierung der Lichtmikroskopie bei 500x oder 1000x Vergrößerung und eine maximalen Auflösung von 0.2 µm gibt. Elektronenmikroskope (EMs) arbeiten im Prinzip wie die Lichtmikroskope, benutzen aber statt einen fokussierten Lichtstrahl einen fokussierten Elektronenstrahl. EMs fanden ein großes Applikationsfeld in der Industrie. In den Lebenswissenschaften werden EMs für spezielle Anwendungen und dann benutzt, wenn die Lichtmikroskopie nicht die Anforderungen der fragestellungbezogenen Auflösung befriedigen kann.

Da aber Zytologie und Histologie Wichtigkeit gewinnen, hat sich eine entsprechende Vielfalt von Anwendungen gezeigt und alles deutet darauf hin, daß „hochaufgelöste“ Bilder im biomedizinischen Markt, von enormer Bedeutung in der unmittelbaren Zukunft sein werden.

Meistens werden von Bioinformatik – Firmen spezielle Applikationen für speziellen Arten von Bildern entwickelt. Im Produktportfolio haben diese Firmen sowohl Software wie auch dazu passende Hardware Produkte wie z.B. Mikroskope oder Kameras. Das Angebot an Lösungen ist aus dem Bereich Mikroskop, automatische Justierung, automatisches Kamera - Justierung, Skalierung, Autofokus, Dekonvolution, Akquisition, Bild Prozessierung, Multimodalität und Mehrdimensionalität. D.h. diese Firmen leben aus der Vielfalt des angebotenen Produktportfolios, mit Schwerpunkt automatische Mikroskopie, Bild Akquisition und Bild Prozessierung.

1.2. Was die bisherigen Bildanalyse Verfahren in der Mikroskopie leisten:

Unten werden kurz die wichtigsten Anbieter im Bereich Bildanalyse im Biotechnologie erwähnt:

Scimagix: Die Firma Scimagix ist führender Anbieter von „Image Informatics“ – Lösungen für die Forschung und Entwicklung im Pharmabereich. SIMS(TM) – „Scientific Image Management System“, ist das erste „Datenbank Management System“, welches dazu entwickelt wurde, um die Nutzung von Bildern während des „Medikamenten - Entwicklungs“- Prozesses zu optimieren. Die Produkte CellMine(TM) und TissueMine(TM) befinden sich noch in Entwicklung. Target dieser Produkte ist, die Analyse und Speicherung von die mikroskopische Bildern. Beide Produkte sind noch nicht auf den Markt.

TissueInformatics Inc.: Die Firma entwickelt automatische Gewebe(Tissue) - Imaging - Systeme, automatische Bildprozessierung und Bildanalyse Software. Das entsprechende Produkt für Bildanalyse heißt Quant(TM) und bietet Software Tools zur automatischen hyper - quantitativen Analyse von Gewebe im Histologiebereich. Die Firma bietet drei konkrete Anwendungen für Haut, Blutgefäße, Lebergewebe.

Cellomics Inc.: Eine der ersten Firmen in dem Bereich von „Knowledge Extraktion“ (Wissensextraktion). auf der zellulären Ebene. In ihrem Produktportfolio gehört eine breite Palette von Produkten sowohl für die Medikamentenentwicklung wie auch Software, welche anderen Firmen dazu verhelfen sollen, schnelle Zellanalysen durchführen zu können. Das Produkt der Firma heißt CellSpace(TM) Knowledge Miner und ist ein „Wissensextraktions - System“ in dem Sinne, daß es aus der Molekularbiologie - Literatur automatisch Informationen extrahiert. Die Firma hat ein optisches „screening“ System (UHTS – Ultra High Throughput Screening) mit Carl Zeiss entwickelt

Soft Imaging System (SIS): Die Firma ist ein Spezialist im Bereich von Bildanalysesystemen. Das Hauptprodukt der Firma analySIS(R) bietet für den speziellen Bereich Life Science folgendes Modul:

auto und pro:

- Automatische Analyse und Klassifikation von Proben bei über 80 vordefinierten Meßparametern.
- Definition von ROI's (Regions of Interest) automatisch oder manuell.
- Analyse von biologischen Prozessen über die Zeit.
- Werkzeuge für Analyse von Fluoreszenzmikroskopie Aufnahmen
- Analysieren und Bearbeiten von markierten Proben
- Aufzeichnung der Bewegung von markierten Proben über die Zeit (timelapse)
- Bildverbesserung
- Analyse von markierten Immunogold - Proben für elektromikroskopischen Bildern
- Vergleich von Spots bei 2-D Gel - Elektrophorese
- Filter

In Kooperation mit Mikroskophersteller bietet die Firma zu ihrer Software dazu auch entsprechende Hardware für Licht und Elektronenmikroskopie.

Media Cybernetics: Die Firma bietet das Produkt Image-Pro Plus, welches dem Benutzer die Möglichkeit gibt, Bilder zu akquirieren bzw. zu prozessieren an einer oder an einem Netz von Arbeitsstellen. Ebenso bietet sie eine Reihe von Plug - Ins für spezielle Applikationen.

Die Firma ist führend auf den Markt in dem Bereich Bildanalyse für das Labor und ist hiermit sehr erfolgreich in dem Bereich wissenschaftliche Bildanalyse.

Es gibt eine Reihe von anderen Firmen, welche in dem Bereich „Life Science“ Software für Bildanalyse anbieten, wobei das Produktportfolio dieser Firmen meistens noch breiter ist. Solche Firmen sind z.B. TriPath Imaging, ChromaVision, Applied Imaging Systems, Clemex, Empix, BioGenex, BioRad, Cella Vision, Cytoprint, Imaging Associates, Image Content Technology, Image Metrology, Imaging Research usw.. Keine dieser Firmen bietet ein Produkt zur automatischen und objektorientierten wie auch multiskalaren Bildanalyse für den biomedizinischen Bereich oder speziell für die Elektronenmikroskopie.

Insgesamt führt eine vergleichende Betrachtung der oben genannten Firmen zur folgendem Ergebnissen:

Die Firmen lassen sich in drei Hauptgruppen wie folgt zusammenfassen:

- Anbieter von Bildanalyse Software mit allgemeiner Anwendungsmöglichkeit (nicht nur speziell für den biomedizinischen Bereich) wie z.B. Soft Imaging Systems, Clemex, Empix. Diese sind eher auf industriellen Anwendungen spezialisiert und entwickeln spezielle Lösungen gemeinsam mit dem jeweiligen Kunden. Life Science hat bei diesen Firmen in der letzter Zeit an Bedeutung gewonnen. Die Firmen könnten als Konkurrenten für Definiens AG gelten, haben aber nach unserer Erfahrung technologisch gesehen nicht die Kapazitäten speziell in den Bereich Elektronenmikroskopie intensivst einzusteigen.
- Wert Kette Intergratoren (Value Chain Intergrator), welche die Bildanalyse als einen Prozeß innerhalb eines Workflows anbieten. Diese sind meistens Automatisations - Experten im Bereich Hardware, wie z.B. Mikroskope, Videos u.s.w. wie z.B. Tissueinformatics, Scimagix, Cellomics, Media Cybernetics. Diese Firmen könnten als potentielle Partner für Definiens gelten, da Definiens ihnen „state of the art“ Bildanalyse als Teil eines integrierten Systems von Prozessen anbieten könnte.
- Application Specific Players (Applikationsspezifische Entwickler): Diese Firmen haben als Fokus nicht die Bildanalyse. brauchen aber eine sehr spezielle Entwicklung davon, für Forschungs- bzw. Diagnostische Zwecke. Diese Firmen haben meistens nicht die Kapazitäten selber solche Software zu entwickeln, aber die Entwicklung findet in Kooperation mit anderen Partnern statt. Solche Firmen sind TriPath, Applied Imaging Systems und IRIS. Diese könnten als potentielle Partner für Definiens gelten.

Kunden Fokus:

- Basic Research (Grundlagenforschung): Die Firmen, welche sich bei ihrem kommerziellen Angebot auf akademische Laboratorien fokussieren, haben ihre Software - Applikationen anhand von einer Anzahl von unterschiedlichen Projekten, diversifiziert. Deren Ziel ist es, dem Kunden zu helfen, selber Applikationen zu entwickeln. Die entstandenen Lösungen sind nicht völlig automatisch, sondern eher semiautomatische Software Tools, sehr speziell und spezifisch. Die Applikationen sind mit Hilfe von Forschern entstanden und deswegen erfolgte ein schneller und erfolgreicher Markteintritt.
- Biotech – Pharma Industrie: Diese Firmen, welche als Kunden auf die Biotech-Pharma - Industrie fokussieren, bitten meistens „allgemeine“ Applikationen. Sie haben sich vorgenommen und versprochen einen wesentlichen Beitrag zur Entwicklung von Medikamenten zu liefern, stehen aber zur Zeit vor der Aufgabe richtige Erfolge zu zeigen und einen erfolgreichen Markteintritt durchzuführen und zu bewältigen.

2. amoBi2

2.1. Technologische Ausgangssituation:

eCognition Geo:

Die technologische Ausgangssituation für das Modul amoBi2 „Bildanalyse von elektronenmikroskopischen Aufnahmen der Leber“, war wie im Forschungsantrag beschrieben wurde die Definiens AG Software eCognition für den Geo - Bereich. Um die Entwicklung dieser Software genauer verfolgen zu können, empfiehlt es sich, eine kurze Beschreibung dieser Software zu geben.

eCognition basiert auf einem neuen Ansatz zur objektorientierten Bildanalyse. Der wichtigste Unterschied zu pixelbasierten Verfahren ist, daß eCognition nicht auf Pixeln - sondern auf die Klassifikation von Objektprimitiven basiert. Diese Objektprimitiven werden bei der Segmentierung des Bildes erzeugt. Für diesen Zweck wurde ein neues patentiertes Verfahren entwickelt, welches Multiresolution Segmentierung genannt wird und im Text unten in kurzer Form beschrieben wird. Die Multiresolution Segmentierung ermöglicht die Segmentierung des vorhandenen Bildes in einem Netzwerk von homogenen Bildregionen bei jeder vom Benutzer gewählten Auflösung bzw. Auflösungen. Diese Bildobjektprimitiven repräsentieren Bildinformation in einer abstrakten Form. Als klassifizierte Informationsträger innerhalb eines Bildobjektnetzes, bieten diese Objekte Vorteile gegenüber klassifizierten Pixeln.

- Außer spektraler Information, beinhalten Bildobjekte eine Vielzahl von Attributen, welche zur Klassifikation benutzt werden können wie z.B. Form, Textur und als vernetzte Objekte ein großes Set von Kontext - Information.

- Die Multiresolution Segmentierung teilt benachbarte Regionen innerhalb des Bildes auch bei texturierten Bilddaten. Deswegen ist eine Analyse von solchen Daten auch möglich.
- Die Multiresolution Segmentierung bietet die Möglichkeit Bildobjekte an gegebene Fragestellungen zu adaptieren.
- Über die große Anzahl der Attribute von Bildobjekten ist eine robuste Klassifikation möglich.
- Die Segmentierung reduziert wesentlich die Anzahl der zu klassifizierenden Objekte. Dies macht eine schnelle Klassifikation des Bildes möglich.
- Durch die Möglichkeit Bildobjekte in unterschiedlichen Auflösungen zu erzeugen, kann ein Projekt ein hierarchisches Netz von Objekten bei unterschiedlichen vernetzten Objektebenen beinhalten. Diese Struktur repräsentiert und beinhaltet Bildinformation in unterschiedlichen Skalenbereichen gleichzeitig. Diese unterschiedlichen Objektebenen können relativ zu einander analysiert werden.
- Für elaboriertere Untersuchungen bietet eCognition die Möglichkeit der klassifikationsbasierten Segmentierung. Anhand der Klassifikation können unterschiedliche Typen von Objekten miteinander fusionieren, sich spalten, sich umgruppieren.
- Über das Fuzzy - Klassifikationssystem wird eine breite Informationsausbeute über das Bild möglich. Dadurch ist z.B. eine schnelle Klassifikation als fuzzy „Nearest Neighbour“ Klassifikation („click and classify“), möglich. Ebenso wird dem Benutzer ermöglicht, Konzepte und Wissen in einer schnellen und einfachen Form als Regelsätze zu formulieren.
- Außer den Objektmerkmalen sind klassenbezogene Merkmale definierbar. Diese erlauben z.B. den Abstand eines Objektes von einer vorgegebenen Klasse zu bestimmen. Ebenso wird dem Benutzer ermöglicht, neue Merkmale als Kombination der in der Software vorhandenen zu definieren.
- Mit der „Multisource Data Fusion“ ermöglicht eCognition unterschiedliche Arten von Datentypen innerhalb eines Projektes miteinander zu kombinieren. Diese werden als unterschiedliche Layers im selben Projekt geladen und können vielfältig miteinander kombiniert, bearbeitet werden.
- Statistische Erfassung: Dies wird nach der Klassifikation durch eingebaute, elaborierte Statistik Werkzeuge unterstützt. Für jedes Objekt, für jede Klasse ist es möglich Merkmale auszuwählen und diese statistisch zu erfassen. Ein Export der statistischen Ergebnisse im CSV – Format wird von der Software geboten.
- Analyseergebnisse wie z.B. Klassifikationsergebnisse können exportiert werden. Dies ermöglicht das Speichern der bei der Analyse des Bildes erzielten Resultaten.
- Automatisierung: Alle Bildanalyseschritte können über ein Protokoll erfaßt und automatisch, nacheinander an weiteren, ähnlichen Bilddaten angewandt werden.

Das im Geo - Markt existierende Produkt hat zwei wesentliche Bestandteile:

- Objektnetz (Netzwerk von Bildobjekten)
- Semantisches Netz (Klassenhierarchie)

Für die Segmentierung gibt es zwei Algorithmen:

- Multiresolution Segmentierung
- Klassifikationsbasierte Segmentierung

Die Klassifikation erfolgt über die Klassenhierarchie. Klassen werden über Merkmale definiert. Für die Definition der Merkmale werden Fuzzy – Zugehörigkeitsfunktionen benutzt.

In der Biomedizin sind die zu analysierenden Bilddaten:

- Hochtexturiert. Beispiel: elektronenmikroskopische Bilder
- Liegen oft nur im Grauwertbereich vor
- Es gibt keine kontrastreiche Abtrennung zwischen den Bildobjekten
- Die Qualität der Bilddaten ist oft minder.
- Die zu bearbeitenden Datenmengen sind meistens enorm z.B. Pharmazeutische Industrie.
- Sehr oft interessieren den Benutzer nur bestimmte Bildobjekte („Objects of Interest“). Eine entsprechend gezielte automatische Bildanalyse, welche sich nur auf diese Objekte konzentriert, erspart Bearbeitungszeit, reduziert die zu bearbeitenden Datenmenge enorm und erhöht die Robustheit der entworfenen Regelsätze.
- Es werden mehrere Arten von Segmentierung zur Extraktion detaillierter Information aus der Bilddaten benötigt, welche dann auch beliebig und je nach Bedarf miteinander kombinierbar sind.
- Das Problem der Übertragbarkeit von Segmentierung und Klassifikation ist vor allem bei hochtexturierten Daten nicht zu vernachlässigen.

Im Geo - Markt sind die Probleme ähnlich. Die neuen kommerziellen Satelliten mit einem Auflösungsvermögen von bis unter 1m, wie z.B. IKONOS, liefern Bilddaten die hochtexturiert und panchromatisch sind. Bei 4m Auflösung liefert IKONOS z.B. drei Kanäle in Rot – Grün – Blau Bereich. Kombination von Bilddaten zwischen

1m und 4m Auflösung ist möglich. Fragestellungen wie z.B. Straßenextraktion stoßen bei solchen Bilddaten an die Grenzen des Möglichen.

eCognition Cytaron:

All diese Tatsachen haben dazu geführt, eine entsprechende Erweiterung der vorhandenen Software vorzunehmen. Folgende wichtige Elemente dieser Erweiterung sind zu nennen:

1. - Software –Architektur Erweiterung:
 - Einführung von vier **Domänen**:
 - Die Prozeßdomäne
 - Die Bildobjektdomäne
 - Die Klassendomäne
 - Die Algorithmendomäne
 - Einführung eines **Prozeßnetzes** neben dem semantischen- und dem Bildobjektnetz. Prozesse beinhalten Objekt -, Klassen - und Algorithmendomänen und bilden ein Prozeßnetz.
2. Möglichkeit des selektiven und lokalen Wirkens von Prozessen, d.h. nur auf bestimmte Objekte bzw. Klassen „Objects bzw. Klassen of Interest“.
3. Einführung prozeßbasierter Merkmale.
4. Segmentierung:
 - Einbindung der Segmentierungsalgorithmen in die Prozesse.
 - Erweiterung der Segmentierungsmöglichkeiten durch Einführung mehrerer aus der Literatur bekannter Segmentierungsalgorithmen
 - Möglichkeit der beliebigen Kombination von Segmentierungsalgorithmen innerhalb eines Projektes.

Im Bild .1. wird Aufbau und Wirkungsweise von Domänen und Prozessen skizziert.

Zu 1: Domänen, Prozeßdomäne, Bildobjektdomäne, Klassendomäne, Algorithmendomäne:

Prozesse, Prozeßnetzwerke, Prozeßdomänen:

Prozeß: Ein Prozeß ist eine Einheit, um eine Bildanalyse - Operation innerhalb eines Projektes zu beschreiben, und setzt sich zusammen aus den Antworten auf die Fragen:

- Was soll passieren d.h. welcher Algorithmus soll benutzt werden.
- Wo soll es passieren d.h. welches Bildobjekt bzw. welche Bildobjekte sollen behandelt werden.
- Unter welcher Kriterien soll es passieren d.h. welche Klasse oder welche Klassen sollen dabei benutzt werden.

Prozesse können selektiv nur auf bestimmten Objekten, auf bestimmten Klassen und mit bestimmten Algorithmen wirken. Dadurch kann z.B. ein bestimmter Segmentierungsalgorithmus nur auf die Unterobjekte eines ausgewählten Objektes innerhalb des Bildobjektnetzes angewandt werden.

Bild 2. zeigt die entsprechenden Benutzerschnittstelle (GUI) für Objekten, Klassen und Prozessen.

Prozeßnetzwerk, Prozeßhierarchie: Wie bei der Klassenhierarchie können Prozesse innerhalb eines Projektes in einer Prozeßhierarchie eingegliedert werden. Dabei gelten die entsprechenden Vererbungsregeln der objektorientierten Programmierung, wie sie auch bei der Anwendung bei der Klassenhierarchie gelten. Vorteil ist, daß zur Bildanalyse ein überschaubares Workflow aufgebaut werden kann.

Prozeßdomänen: Die Prozeßdomänen wurden aus Symmetriegründen und zur Analogie von Objekt- und Klassendomänen eingeführt.

Die **Bildobjektdomäne** beinhaltet alle Bildobjekte innerhalb des Projektes. Folgende Bildobjektdomänen wurden bisher im Programm implementiert:

- Just execute: Objektdomäne in der das Programm gerade arbeitet
- Image Object Level: hier kann die Hierarchieebene ausgewählt werden, auf welcher ein ausgewählter Algorithmus innerhalb eines Prozesses angewandt werden soll.
- Neighbour Objects: Damit können Nachbarschaftsobjekte in einem bestimmten Abstand (in Pixel) einer oder mehrerer Objektklassen ausgewählt werden.

- **Sub Objects:** Damit werden Unterobjekte einer bestimmten Objektklasse ausgewählt. Ein Abstand in Anzahl von Objektebenen kann angegeben werden. D.h. die Selektion der Unterobjekte beschränkt sich nicht auf unmittelbarer Nachbarschaft von Hierarchieebenen.
- **Super Objects:** Damit werden Überobjekte einer bestimmten Objektklasse ausgewählt. Ein Abstand in Anzahl von Objektebenen kann angegeben werden. D.h. die Selektion der Überobjekte beschränkt sich nicht nur auf die unmittelbare Nachbarschaft von Hierarchieebenen.
- **Innen Border:** Damit kann als Objektdomäne der Innenrand von Objektklassen als Objektdomäne gewählt werden.
- **Außen Border:** Damit wird der Außenrand von Objektklassen als Objektdomäne ausgewählt.

Im Bild 3. sind die schon in der Software implementierten Objektdomänen zu sehen.

Klassendomäne: beinhalten alle Klassen der Klassenhierarchie innerhalb eines Projektes. Eine oder mehrere davon können für die Anwendung eines Algorithmus auf bestimmten Objekten innerhalb eines Prozesses ausgewählt werden.

Algorithmendomäne:

Folgende Algorithmen wurden bisher in der Software implementiert:

- **Do nothing:** Läßt Objekte und Klassen unbeeinflusst und dient meistens als Stammbaum - Prozeß für weitere Kind (Child) - Prozesse.
- **Classifikation:** Klassifiziert Bildobjekte einer ausgewählten Objektdomäne anhand ausgewählter Klassen aus der Klassenhierarchie.
- **Image Object Fusion:** Ermöglicht die Fusion von Objekten bestimmter Klassen innerhalb einer ausgewählten Objektdomäne. Fusionskriterien sind vom Benutzer ausgewählte Merkmale der ausgewählten Objektklassen.
- **Border Optimization:** Dadurch werden morphologische Prozesse wie Dilatation, Erosion und Extraktion (betrifft Unterobjekte, welche nicht am Rand eines Oberobjektes liegen), durchgeführt.
- **Make smaller Objects:** Segmentiert ein Objekt in kleine Quadrate einer vom Benutzer angegebenen Seitenlänge (in Pixel).
- **Multiresolution Segmentierung** (siehe unten)
- **Contrast Segmentierung** (siehe unten)
- **Edit image object level:** dabei können sowohl selektiv die Quadtree - oder die Chess - Board - Segmentierung (siehe unten) angewandt werden oder Objektebenen können neu gebildet oder gelöscht werden.
- **Find enclosed by class:** Es werden Objekte klassifiziert, welche von einer oder mehreren vorgegebenen Objekten einer Objektklasse innerhalb einer Objektdomäne eingeschlossen sind.
- **Find enclosed by Objekt:** Hier werden wie oben Objekte klassifiziert, welche von einem bestimmten Objekt innerhalb einer vorgegebenen Objektdomäne eingeschlossen sind.
- **Find lokal Extrema:** Findet das Extremum (Minimum oder Maximum) innerhalb eines Objekts bezüglich eines zu wählenden Merkmals.
- **Find domain Extrema:** Findet Minima oder Maxima bezüglich eines zu wählenden Merkmals innerhalb einer Objektdomäne.
- **Connector:** Verbindet Objekte von ausgewählten Klassen via andere Klassen zu auswählenden Klassen, bei gleichzeitiger Optimierung eines zu wählenden Merkmals.

Eine Erweiterung der Anzahl der angebotenen Algorithmen ist möglich. In Bild 4. sind die bisher implementierte Algorithmen aus der Perspektive der Benutzerschnittstelle zu sehen.

Zu 2: Möglichkeit der lokalen Wirkung von Prozessen, d.h. nur auf bestimmte, innerhalb eines Prozesses ausgewählte Objekte bzw. Klassen:

Parameter zur Beurteilung des Systemzustandes, welcher in einem Bilddatensatz abgebildet wird, betreffen meistens nur bestimmte Objekte im Bild. Diese Systemparameter sind durch Merkmale und Beziehungen von Merkmalen bzw. Eigenschaften bestimmter Bildobjekte zu bewerten. Liegt also eine Fragestellung über einen Bilddatensatz vor, wie z.B. Straßenextraktion, dann sollten bei der Analyse dieses Datensatzes, gezielt und von vorne herein nur die für die Beantwortung dieser Fragestellung relevanten Objekten z.B. Straßen als „Objects of Interest“ gesucht werden. Häuser würden z.B. in diesem Fall höchstens als Kontextinformation für die Straßenextraktion von Relevanz sein.

Die entsprechende Prozeßhierarchie sollte also diese „Objects of Interest“ betreffen und sollte dazu dienen auch diese innerhalb der Szene zu finden. Bei Straßenextraktion soll also die entsprechende Prozeßhierarchie die Straßen innerhalb einer Szene finden.

Zum Zwecke der Analyse einer Szene über „Objects of Interest“, wurden unter Anderem folgende Grundstrategien erschaffen:

- Möglichkeit der gezielten und lokalen Anwendung aller Algorithmen. Das Attribut „lokal“ betrifft hier sowohl das Billobjekt- wie auch das semantische Netz.
- Beliebige Kombination von Algorithmen miteinander.
- Aufstellung eines „Dreiecksprozesses“:
 - Es werden drei Klassen von Objekten definiert: Seeds, Candidates, Targets:
 - Seeds: betreffen die „Keimobjekte“ aus deren Entwicklung sich die Targets ergeben sollen
 - Candidates: sind Nachbarobjekte von Seeds mit bestimmten Eigenschaften. Seeds können z.B. mit Candidates fusionieren.
 - Targets: sind die „Objects of Interest“, die Klassen welche die zu findenden Objekte beschreiben.
 - „Metatargets“ entstehen durch morphologische Operationen zwischen Seeds und Candidates.
 - Es wird ein Abstand im Merkmalsraum zwischen „Metatargets“ und Targets definiert.
 - Ziel ist, z.B. über morphologischen Operationen zwischen Seeds und Candidates, Objekte d.h. „Metatargets“ zu bilden, deren Abstand zu Targets sich kontinuierlich verkleinert, bis eine gewisse Übereinstimmung d.h. Abstand zu den Targets erreicht ist.

Allerdings gibt es Fragestellungen, die sich auf die gesamte Information im Bilddatensatz beziehen. Die Software schließt diese Art der Analyse nicht aus. Man kann „gleichzeitig“ mehrere Prozesse für mehrere Arten von „Objects of Interest“ auf dem selben Datensatz laufen lassen. In diesem Fall können die Klassen bzw. Prozesse miteinander „konkurrieren“, wie z.B. ein Prozeß für die Klasse „Fluß“ mit einem Prozeß für die Klasse „Land“. Es handelt sich also hierbei um „konkurrierende“ Klassen. Die Lokalität der Analyse erhöht die Robustheit der aufgestellten Prozeßhierarchie und verbessert der Übertragbarkeit des aufgestellten Analyseverfahrens d.h. (Prozeß-, Objekt- und Klassenhierarchie) auf weitere Bilddaten. Diese Tatsache dient wesentlich der Automatisierung der Bildanalyse.

Zu 3: Prozeßbasierte Merkmale:

Die prozeßbasierten Merkmale wurden als Hilfsmittel geschaffen um Beziehungen zwischen Objekten zu beschreiben. Objekte werden über Eigenschaften (Merkmale) anderer Objekte zu welchen sie in Beziehung gesetzt werden, klassifiziert. D.h. Objekte werden in Verhältnis zu fremden Merkmalen klassifiziert. Beispiel: „5% heller als“: Der entsprechende Prozeß kann wie folgt heißen: fusioniere (Algorithmus) alle Objekte in der Nachbarschaft der Klasse „Gelb“ (Objektdomäne), welche 5% heller sind als diese Klasse. **Bild 5.** zeigt die Hauptklassen der implementierten Merkmale. Aus der Kombination dieser hat der Benutzer die Möglichkeit, weitere Merkmale zu erstellen.

Zu 4: Segmentierung als Prozeß:

Folgende aus der Literatur bekannten Segmentierungsalgorithmen sind bisher als Prozesse in der Software implementiert worden. Die Möglichkeit weitere Segmentierv Verfahren als Prozesse einzuführen bleibt offen. Wichtig ist, daß diese Algorithmen sowohl lokal wie auch global und beliebig wiederholbar innerhalb eines Projektes anwendbar sind.

Multiresolution Segmentierung:

Dieses Verfahren erzeugt Bildobjekte durch sukzessives paarweises „Merging“. Die „paarweisen Merges“ werden als Fusionen bezeichnet. Kleinere Objekte werden Schritt für Schritt zu größeren fusioniert. Die Fusion von zwei Objekten wird mit „Kosten“ bewertet, die den resultierenden „Informationsverlust“ widerspiegeln sollen. Es werden solange Fusionen durchgeführt, bis die Fusionskosten eine vordefinierte Schwelle (Scale Parameter) überschreiten.

Die Fusionskosten berechnen sich aus einer gewichteten Summe eines Farbanteils und eines Formanteils. Der Farbanteil wird definiert durch die Änderung der Standardabweichung gewichtet mit der Größe, der Formanteil durch den Vergleich der Randlänge mit Sollwerten abgeleitet aus Größe und „BoundingBox“ der Objekte. Durch eine lokale Suchstrategie wird gewährleistet, daß stets Objekte fusionieren, für welche die Kosten lokal minimal sind.

Für die generelle Beschreibung siehe auch **eCognition User Guide 3.17ff**, eine exakte Definition der Kostenfunktion findet man in **eCognition User Guide 3.22**

Im Anhang entsprechende **Publikation: Baatz, M. & Schäpe, A: Multiresolution Segmentation – an optimization approach for high quality multi-scale image segmentation. Strobl, Blaschke & Greisebner (Edts): Angewandte Geographische Informationsverarbeitung XI. Beiträge zum AGIT-Symposium Salzburg 1999**

Kontrast Segmentation:

Das Verfahren hat große Ähnlichkeit zur Multiresolution Segmentation. Es verwendet jedoch eine andere Kostenfunktion und versucht statt lokal, global minimale Fusionskosten zu erreichen. Als Abbruchkriterium dient die aktuelle mittlere Objektgröße.

Kostenfunktion:

$$\text{Fusionskosten } k = f^{\alpha} |m_1 - m_2|$$

$$f = 4 \min(r_1, r_2) \text{ falls } r_1 \text{ und } r_2 < 0.5$$

$$f = 2 \max(r_1, r_2) \text{ falls } r_1 \text{ oder } r_2 > 0.5$$

m: Farbmittelwert

r: relative Kantenlänge der Berührkante der fusionierenden Objekte

f: Formfaktor

Mit α ist Gewichtung des Formfaktors bezeichnet.

Statt mit lokaler Suche arbeitet das Verfahren in „Durchläufen“. In jedem Durchlauf werden die n besten Fusionen ausgeführt. Je größer n desto schneller arbeitet das Verfahren, dabei nimmt jedoch die Qualität der Resultate ab.

Quad-tree Segmentierung:

Dieses Verfahren erzeugt einen Quadtree. Dabei werden je vier Quadrate zusammengefasst, wenn gilt:

$$\max \text{color} - \min \text{color} < \theta$$

Das Maximum und Minimum wird dabei jeweils über alle Pixel des resultierenden Quadrates ermittelt.

Chess Board Segmentierung:

Dieses Verfahren erzeugt Quadrate gleicher Größe. Die Größe der Quadrate ist dabei frei wählbar.

Implementierung einer multiskalaren und klassifikationsbasierten Segmentierung:

Neben den beschriebenen globalen Segmentierv Verfahren, gibt es die Möglichkeit Bildobjekte anhand ihrer Klassifikation zu kombinieren. Dazu können Bildobjekte fusioniert werden, ihr Ober - Objekt wechseln (Randoptimierung) oder für sich ein eigenes Oberobjekt (Extraktion) erzeugen.

Werden diese Verfahren zusätzlich mit einer Kostenfunktion bewertet, so ergibt sich hier ein breites Spektrum leistungsfähiger und adaptierbarer Segmentierungsalgorithmen.

Die Obengenannten Segmentierungsverfahren können innerhalb eines Projektes miteinander kombiniert werden. Segmentierungsalgorithmen werden als Algorithmen innerhalb von Prozessen eingeführt. Diese Einbindung dient der Flexibilität und Robustheit der Analyse.

Bild 6. zeigt ein Beispiel aus der Anwendung der vorgestellten Software zu automatischen Straßenextraktion. Es handelt sich hierbei um einen Ausschnitt aus einer KONOS - Szene (Brevard County, Florida, USA), Auflösung 4m Multispektral und 1m Panchromatisch, resampled auf 4m. Die Daten wurden Definiens AG von Satelliten Betreiber Space Imaging Inc. zur Verfügung gestellt. Straßen sind in rot dargestellt. Die Bildanalyse wurde von Prof. Dr. G. Binnig durchgeführt.

2. 2. Die spezielle Anwendung auf elektronenmikroskopische Bilddaten (amoBi2):

Die oben beschriebene Software zur Bildanalyse wurde wie auch im Forschungsantrag amoBi2 beschrieben ist, auf elektronenmikroskopische Bilddaten angewandt. Dabei wurden Prozesse entworfen, welche speziell zur Analyse von medizinisch relevanten Objekten für die Definition von Schadensparametern dienen.

Definition von geeigneten, übertragbaren Klassenhierarchien zur Analyse der elektronenmikroskopischen Bilder:

In Zusammenarbeit mit dem Institut für Chirurgische Forschung wurden die zur Definition von Schadensparametern notwendigen Klassen definiert. Diese Definition basiert auf langjährigen histologischen Untersuchungen von Medizinern im Institut und umfaßt eine Auswahl von über 1000 elektronenmikroskopischen Bildern. Die visuelle Auswertung wurde im Rahmen langjähriger Forschungsarbeit von Frau Dr. Dr. Leiderer und Mitarbeitern an unterschiedlichen Fragestellungen durchgeführt.

Die wichtigsten visuell erkennbaren Klassen und Objekte bei einer Auflösung von x3000 sind folgende:

Leberzelle: Mitochondrien, Nucleus mit Euchromatin, Heterochromatin und Nucleolus, Lysosomen, Vacuolen.

Sinusoid mit Lumen, Endothelzelle, Disse Raum und Mikrovilli.

Bild 7. zeigt einen originalen Datensatz d.h. elektronenmikroskopische Aufnahme von Lebergewebe der Sprague Dorley Ratte. Dabei wird auf die wichtigsten Objekten, soweit sie im Bild vorhanden sind, zur Definition von Schadensparametern verwiesen.

Sinusoide sind weite Kapillaren, in denen das Blut innerhalb der Leberläppchen von den Vv. u. Aa. interlobularen in Richtung Zentralvene fließt (Arbeits- und Ernährungskreislauf der Leber).

Das Lumen im Sinusoid ist der Aufenthaltsort lebertypischer Makrophagen, der Kupffer-Zellen. Sie liegen normalerweise den Endothelzellen an, die das Lumen vollständig auskleiden, aber gefenstert sind. Die Fenestrierungen ohne Diaphragmata verbinden das Lumen mit dem Disse - Raum; dieser liegt zwischen Endothel und Leberzellen und ermöglicht den Stoffaustausch zwischen Blut und Hepatozyt.

In den Leberzellen kommen sowohl große, runde Zellkerne wie auch viele Mitochondrien vor. Mitochondrien dienen insbesondere der Bereitstellung von Energie. Primäre Lysosomen enthalten lytische Enzyme, vor allem saure Hydrolasen. Sie bauen u.a. zelleigenes Material ab (Autophagie). Das raue endoplasmatische Retikulum (RER) sammelt Proteine, die an den an seiner Außenmembran verankerten Ribosomen synthetisiert werden. Es bildet Transportvesikel, die zum Golgi - Apparat (sehr selten in Aufnahmen zu finden) und zur Zellmembran wandern.

Der Grauwertbereich der elektronenmikroskopischen Bilder bildet wie folgt den Grad an Elektronendichte der im Gewebe (Schnitt) zu beobachtenden Objekte: bei großer Elektronendichte erscheinen die Objekte dunkel, bei kleiner Elektronendichte erscheinen die Objekte hell. Die Elektronendichte von Lumen ist z.B. gering, wobei die der Lysosomen hoch ist und deswegen erscheinen diese im Bild relativ dunkel.

Was eCognition - Cytaron bei der Analyse von Elektronenmikroskopischen Bildern leistet:

In dem Bericht werden die Ergebnisse aus 9 Trainingsbildern und 10 Testbildern (Klassifikationsgenauigkeitsanalyse) besprochen.

Das Bildmaterial:

Nachteile: Das Ausgangsbildmaterial zeigt Helligkeitsinhomogenitäten, weil es im Rahmen einer langjährigen Forschungstätigkeit zur visuellen Auswertung erstellt und deswegen unterschiedlich, sowohl am Elektronenmikroskop (Schnitte) wie auch bei der Entwicklung der Bilder selber, belichtet wurde.

Vorteile: Alle uns zu Verfügung stehenden Bilddaten sind bei unterschiedlichen schon abgeschlossenen klinischen Untersuchungen entstanden, die sich mit relevanten aktuellen Fragen in der Chirurgische Forschung, wie z.B. Operation und Transplantation der Leber beschäftigen.

Dabei sind wichtige Schadensparameter zu Beurteilung des Gewebezustandes ermittelt worden.

Diese wurden durch wissenschaftlichen Publikationen und Vorträge auf einem hohen internationalen Niveau präsentiert und mehrmals bestätigt.

Die Präprozessierung der Daten hat sich auf eine einfache Normierung beschränkt, da die Überzeugung bestand, daß durch die vorgestellte Software auch bei nicht so guter Qualität von Bildmaterial eine gute Analyse - Ausbeute erzielt werden kann.

Die Normierung der Bilddaten:

Es wurde über den Helligkeitswert der Pixel innerhalb des jeweiligen Bildes normiert:

$$X_{\text{norm}} = 127 + (X - X_{\text{mittel}}) / \text{StdV}$$

Wobei X_{norm} : der normierte Helligkeitswert vom aktuellen Pixel, X_{mittel} : der Helligkeitsmittelwert über das ganze Bild, StdV: die Standard Abweichung der Helligkeit über das ganze Bild, ist.

Bemerkungen:

- Der Bereich Endothel und Disse - Raum ist in den meisten Fällen das, was übrig bleibt, wenn man sich vom Sinusoid das Lumen und dessen Inhalt weg denkt. Die Klasse kann relativ zum Sinusoid und Lumen definiert werden und läßt sich über die Unterobjekte von Sinusoid d.h. Lumen, Endothel, Disse - Raum und Lumen - Inhalt, erkennen.
- Objektklassen können dann gefunden werden, wenn sie überhaupt in den analysierten Bildern vorhanden sind. Vakuolen z.B. sind große, runde, sehr helle Objekte, welche beim geschädigten Lebergewebe sehr oft zu sehen ist. In den vorgestellten Trainings und Testdaten kommen keine Vakuolen vor, da diese unbehandeltes Gewebe zeigen.
- Primäre Lysosomen sind relativ einfach zu finden soweit sie rund, sehr klein und sehr dunkel sind.
- Endoplasmatisches Retikulum, ist soweit es in Stapeln vorliegt bei der Bildanalyse zu finden.
- Lumeninhalte, wie z.B. Kupffer - oder sonstige Blutzellen können gut erkannt werden, soweit sie von Lumen vollständig umgeben sind. Lumeninhalte treten meistens bei behandeltem Gewebe auf.
- Dieser Bericht beschränkt sich auf die typischen und wesentlichen Objekte, welche sowohl beim behandelten wie auch beim unbehandelten Lebergewebe zu sehen sind.

Die Erstellung von Prozessen am Beispiel von „Suchen“ und „Finden“ von Mitochondrien im Bild:

Die Idee:

Dem Prozeß liegt die Beobachtung zu Grunde, daß im Verlauf einer Segmentierung viele Mitochondrien recht gut gefunden werden. Im Konkreten wurde das Kontrast - Verfahren eingesetzt, prinzipiell wäre ebenso auch das Multiresolution - Verfahren möglich. Das generelle Problem der Segmentiervorgang ist jedoch, daß der Steuerparameter (mittlere Objektgröße/Scale Parameter) je nach Bild unterschiedlich gewählt werden muß, häufig sogar innerhalb eines Bildes unterschiedliche Parameter für optimale Ergebnisse erforderlich sind.

Um diese Problematik zu lösen wurde folgender Ansatz gewählt:

1. Segmentiere das Bild bis zu einer gewissen (sehr kleinen) Schwelle
2. Suche im Ergebnis nach Mitochondrien
3. Segmentiere das Bild mit einer um einen kleinen Wert größeren Schwelle
4. Suche im Ergebnis nach Mitochondrien
5. Vergleiche die Ergebnisse beider Schwellen miteinander und behalte die jeweils „besseren“ Mitochondrien
6. Die Schritte 1-5 werden so lange wiederholt bis die aktuelle Schwelle einen definierten Endwert überschreitet.

Mitochondrien werden dabei nach folgenden Kriterien beurteilt:

1. Farbmittelwert liegt im Bereich [50...150]
2. Größe (Anzahl Pixel) liegt bei dieser Auflösung im Bereich [500...4000]
3. Die Form
 - a. mögliche Mitochondrien (Klasse „perhaps a mitoch“)
 - i. Elliptic Fit ist größer als 0.8

- ii. Elliptic Fit Shape Index ist größer als 0.5
 - b. sichere Mitochondrien (Klasse „final mitoch 2“)
 - i. Elliptic Fit / Shape Index ist größer als 0.6
- 4. mögliche Mitochondrien werden zu sicheren Mitochondrien (Klasse „final mitoch 1“), wenn sie beginnen sich während der Segmentierung zu verschlechtern.

Elliptic Fit: dieses Merkmal wird aus der Covarianzmatrix der Pixelkoordinaten des Objekts bestimmt. Nach Berechnung von Eigenwerten und Eigenvektoren werden die Eigenvektoren normiert und justiert, so daß daraus das Objektkoordinatensystem bestimmt werden kann. Daraus wird die Boundingbox des Objekts bestimmt worauf dann eine Ellipse gezeichnet wird, deren charakteristische Eigenschaft ist, daß sie diejenige Ellipse ist, deren Achsen - Verhältnis dem Verhältnis von Länge durch Breite der Boundingbox des Objektes entspricht. Sie hat die selbe Fläche wie das Objekt. Zentrum der Ellipse ist der Schwerpunkt des Objekts. Man zählt dann, wie viele Pixel des Objektes innerhalb der Ellipse liegen:

$$f = \text{Pixel des Objektes in der Ellipse} / \text{Gesamt Zahl der Objektpixel}$$

Der Elliptic Fit ist dann als:

$$\begin{matrix} 2f-1 & \text{falls } f \geq 0.5 \\ 0 & \text{sonst} \end{matrix}$$

definiert.

Shape Index: dieses Merkmal ist als die Randlänge des Umfangs eines Objektes, dividiert um das Vierfache der Quadratischen Wurzel aus seiner Fläche. Der Shape Index ist als Maß für die Glätte der Kontour des Objekts definiert. Je glatter die Kontour um so kleiner der Wert vom Shape Index. Sein Wert liegt über 1. da der Shape Index eines rasterparallelen Quadrates den Wert 1 hat.

Die Bilder 9 bis 13 zeigen als Beispiel unterschiedliche Iterationsschritte beim Auffinden von Mitochondrien und den entsprechenden Prozeßbaum, Regelsatz, Zwischen- und Endergebnis aus den Trainingsdaten.

Bilder 14 und 15 zeigen auch repräsentativ für die Trainingsdaten die Ergebnisse aus der Anwendung der aufgestellten Prozessen für Lumen, Zellkerne, Sinusoid und Leberzellkerne.

Soweit es dem Forschungsteam bekannt ist, sind Ergebnisse ähnlicher Qualität auf EM – Bilddaten aus der Literatur nicht bekannt. Die Qualität dieser Auswertungen läßt sich auch an den Testdaten, wie unten beschrieben wird, bestätigen.

Jeder Benutzer hat mittels der vorgestellten Software die Möglichkeit ähnliche, oder eigene Prozesse zu entwickeln und an unterschiedlichen Bilddaten anzuwenden.

Die Genauigkeit der Bildanalyse unter Anwendung des oben beschriebenen Verfahrens wurde bei einem automatischen Test an 10 EM – Testbildern untersucht. Das Untersuchungsverfahren und die daraus gewonnenen Ergebnissen werden unten präsentiert.

Benchmark:

Grundüberlegung zur Erstellung eines Benchmarks für die speziellen Anwendung an EM - Bildern der Leber:

- Es gibt bisher keine vollautomatische Bildanalyse Software für EM - Aufnahmen der Leber
- Es gibt bisher keine:
 - Multiskalare
 - Objektorientierte
 Bildanalyse Software um einen direkten Vergleich zur ermöglichen
- Wir haben Experten (Mediziner) die sich intensivst über Jahre mit den von uns ausgewerteten Bilder beschäftigt haben und eine visuelle Auswertung mehrmals durchgeführt haben.

Folglich sollte die Software direkt mit einer durch den Mediziner ausgeführten Auswertung verglichen werden. Deswegen haben wir folgende Vorgehensweise gewählt:

Die Vorgehensweise beim Benchmark:

Testset:

- 10 Bilder
- Scannen. 800 dpi

- Runterscalieren auf 25 % bicubisch
 - Normieren
 - Masken Erstellung durch den Mediziner:
 - Erstellen mit PaintshopPro
 - Bild laden
 - Ein Grauwert für eine der folgenden Klassen (ein Zahlenwert für eine Farbe -> Exelltable zum Festlegen der Werte):
- Maskenklassen:
- Mitochondrien
 - Nucleus Leberzelle
 - Sinusoid
 - Nucleus im Sinusoid
 - Lumen
- Maske und Original im Programm laden,
 - Analyse auf das Original durchführen
 - Vergleich zwischen den Ergebnissen aus der automatischen Analyse am Original und der Maske. Dieser Vergleich wird automatisch von der Software durchgeführt.
 - Statistische Erfassung des Vergleichs, wird von der Software automatisch durchgeführt.
 - Die statistische Erfassung erfolgte zur jeweiligen Objektart:
 - o Objektname
- Drei Klassen von Treffern:
1. Richtig
 2. Falsch positiv
 3. Falsch negativ

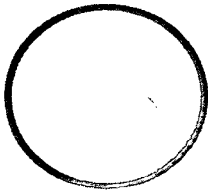
Objektbasierter Benchmark (Accuracy Assesment)

Bild 16 zeigt den objektweisen Vergleich der automatischen Auswertung mit einer manuellen Auswertung (Maske).

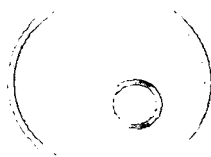
Verfahren

Für jedes Bildobjekt A

1. bestimme das Objekt M_A in der Maske mit maximalem Überlapp, d.h: die $\text{Area}(A \cap M)$ ist maximal über alle Maskenobjekte M. M_A heißt das zu A gehörende Maskenobjekt.
2. für M_A berechne
 - a. $\vartheta_A = \text{Area}(A \cap M_A) / \text{Area}(A)$
 - b. $\vartheta_M = \text{Area}(A \cap M_A) / \text{Area}(M_A)$
3. Bewertung
 - a. gehört M_A zu einer anderen Klasse als A ($K(A) \neq K(M_A)$), so gilt A als falsch positiv gefundenes Objekt
 - b. ist $\vartheta_A < 1/2$, so gilt A als falsch positiv gefundenes Objekt
 - c. ist $\vartheta_M < 1/2$, so ist A zwar richtig, repräsentiert aber nicht das Maskenobjekt in ausreichender Weise (A ist ein Teilstück von M)
 - d. gilt $\vartheta_A > 1/2$ und $\vartheta_M > 1/2$, so gilt A als richtig gefundenes Objekt



$\vartheta_A < 1/2$: Das rote Bildobjekt ist erheblich größer als das grüne Maskenobjekt. Das rote Bildobjekt gilt als falsch positiv.



$\vartheta_B < 1/2$: Das rote Bildobjekt ist erheblich kleiner als das grüne Maskenobjekt. Die Klassifikation ist zwar nicht falsch, doch das zu findende Objekt wird nicht richtig wiedergegeben.

Definition der Bewertungs Parameter

1. mask objects: Anzahl der Objekte in der manuellen Auswertung
2. result objects: Anzahl der Objekte in der automatischen Auswertung
3. mean overlap: Mittelwert der ϑ_A für alle Objekte A mit richtiger Klassifikation (d.h. $K(A)=K(M_A)$)
4. correct hits: Anzahl richtig gefundenen Objekte ($\vartheta_A > 0.5$ und $\vartheta_M > 0.5$ und $K(A)=K(M_A)$)
5. mean overlap: Mittelwert der ϑ_M über alle richtig gefundenen Objekte
6. falsch positiv: Anzahl aller falsch positiv gefundenen Objekte ($(\vartheta_A < 0.5$ oder $K(A) \neq K(M_A)$)
7. falsch negativ: mask objects – correct hits

Weiteres

1. Als Schwellen sind natürlich auch beliebige andere Werte als 0.5 denkbar...
2. Für die Klassen Endothel, Lumen und Nucleus wurde für Maskenobjekte eine Mindestgröße von 10.000 Pixeln angesetzt

Pixelbasierte Bewertung der Klassifikationsgenauigkeit (Accuracy):

Zur pixelbasierten Genauigkeitsmessung der Klassifikation werden zwei Maße benutzt. Es wird eine „Confusion“ – Matrix erstellt, welche im Vergleich zu den benutzten Maskenklassen für jede Klasse in Pixel die Klassifikationsergebnisse angibt. Wir benutzen die „Producer“ und die „User“ Klassifikations - Genauigkeit (Accuracy).

Definitionen:

Producer Accuracy: Gibt an, wie gut die Klassifikation mit der Referenz (Maske) - Klassifikation übereinstimmt. Sie ergibt sich aus der Anzahl der korrekt klassifizierten Pixel zur Gesamtzahl der Referenzpixel (Klasse auf der Maske).

User Accuracy: Gibt in % an, ob die klassifizierten Pixel im Vergleich zur Maske richtig klassifiziert sind. Anhand einer Beispiel Matrix werden die Genauigkeitsmaße, die wir benutzen erklärt:

Referenz Klassifikation					
Klassifikation		Class 1	Class 2	Class 3	Gesamt
	Class 1	50	0	0	50
	Class 2	40	100	60	200
	Class 3	10	0	40	50
	Gesamt	100	100	100	n=300

Bezeichnungen: Producer Accuracy (PA), User Accuracy (UA)

	PA	UA
Class 1	0.5	1.0
Class 2	1.0	0.5
Class 3	0.4	0.8

Das in der obigen Tabelle dargestellte Beispiel wurde dem „USER Guide“ für eCognition - Geo 2001 entnommen.

Bei eCognition – Cytaron kann die Klassifikationsgenauigkeits - Analyse sowohl objekt- wie auch pixelbasiert automatisch durchgeführt werden, vorausgesetzt die Masken sind manuell vom Experten (Mediziner) angefertigt:

- Testbild wird im Programm geladen und unter Anwendung der zur testenden Prozesse automatisch analysiert.
- Über die Benutzerschnittstelle wird die vom Mediziner angefertigte Maske geladen.
- Die Berechnung des Klassifikationsgenauigkeits - Maße werden über Knopfdruck automatisch durchgeführt.
- Die Ergebnissen können automatisch in Excel - oder *.txt Files gespeichert werden.

Auf die Testbildern wurde auf diese Art sowohl die objekt- wie auch die pixelbasierte Klassifikationsgenauigkeits – Berechnung durchgeführt. Die Ergebnissen wurden statistisch erfaßt und in Graphiken wie auch in Tabellen dargestellt.

Ergebnisse:

Insgesamt wurden zur Klassifikationsgenauigkeits - Analyse 10 Testbilder benutzt. Für jede der gesuchten Klassen, wurde sowohl für jedes Bild wie auch für alle 10 Bildern Statistiken über die Ergebnisse erstellt.

Was ist bei diesen Genauigkeitsmessungen besonders aufgetreten:

- Ein großes Objekt in der Maske kann über mehrere Objekte bei der Analyse klassifiziert werden: oft große Objekte wie z.B. Sinusoid werden nicht als Ganzes, sondern als Bruchstücke des Ganzen gefunden. Beispiel dazu für das Sinusoid: bei I2 und in Tabelle 4, wurden 106 Objekte statt einem gefunden. Diese aber sind richtig, da es keinen falsch positiven und keinen falsch negativen gibt, sondern nur einen Treffer (hit). D.h. in diesem Fall, daß alles was, als Sinusoid klassifiziert wurde, auch Sinusoid ist. Dies wird auch aus der objektbasierten Genauigkeits - Analyse ersichtlich. Die Producer Accuracy ist in diesem Fall 0,5769, da nicht das ganze sondern nur der größte Teil vom Sinusoid gefunden wurde (Tabelle 6). Die visuelle Kontrolle (Bild 26) über das Ergebnis bestätigte dieses Verhalten. Dabei konnten der Zellkern im Sinusoid und seiner nähere Umgebung nicht gefunden werden.
- Die bei der automatisch errechneten User Accuracy Werte liegen im Bereich von 1. Diese Wert kann nicht als exakt richtig betrachtet werden, da nicht alle Objekte die einer Klasse zugeordnet wurden, auch Treffer sind.

Mitochondrien: in Bild 25 ist repräsentativ für das Testset ein Ergebnis für Mitochondrien. Tabellen 1 bis 3 und Bilder 17 bis 20 zeigen die Statistik über die Ergebnisse aus der Klassifikations - Genauigkeitsmessung für Mitochondrien für jedes und für alle Testbilder zusammen.

Bei dem objektbasierten Test liegt die mittlere Überlappung (mean overlap) der korrekten Treffer (correct hits) zwischen 82% (I2) und 91% (I1). D.h. es können zwar mehr oder weniger Mitochondrien als in der Maske, gefunden werden, diejenigen aber, die korrekt gefunden wurden, zeigen ein hohes Maß an Klassifikationsgenauigkeit, d.h. werden gut in Form und Größe gefunden. Der mittlere Überlapp über alle Testbilder und bei den korrekt gefundenen Mitochondrien liegt bei 87% und zeigt eine sehr kleine Standardabweichung von 0,02.

Beim entsprechenden pixelbasierten Verfahren variiert die Producer Accuracy zwischen 15% (I6) und 74% (I1). Das Ergebnis entspricht der Tatsache, daß meistens mehr Mitochondrien gefunden werden, als in der Maske ausgezeichnet sind. Diese Tatsache bildet sich auch beim niedrigen Überlappungswert bei den gefundenen Mitochondrien (objektbasiert, result objects und deren mean overlap) ab. Der Mittelwert der Producer Accuracy über alle Testbilder liegt bei 52% (Bild 20) mit einer Standard Abweichung von 0,17.

Sinusoid: in Bild 26 und Bild 29 sind repräsentative Ergebnisse für Sinusoid zu sehen. Tabellen 4 bis 6 und Bilder 21 bis 24 zeigen die Statistik über die entsprechenden Ergebnisse.

Bei dem objektbasierten Test liegt die mittlere Überlappung (mean overlap) der korrekten Treffer (correct hits) zwischen 0% (I6, I7) d.h. nicht gefunden und 96% (I1). Die Ergebnisse aus dem Bild I2 wurden oben begründet. Der mittlere Überlapp über alle Testbilder und bei den korrekt gefundenen Sinusoiden liegt bei 68% und zeigt eine Standardabweichung von 0,38.

Beim entsprechenden pixelbasierten Verfahren liegt variiert die Producer Accuracy zwischen 57 % (I2) und 96% (I1). Der Mittelwert der Producer Accuracy über alle Testbilder liegt bei 0,78 (Bild 24) mit einer Standard Abweichung von 0,29.

Nucleus Leberzelle: im Bild 27 ist repräsentativ ein entsprechendes Ergebnis von den Testdaten zu sehen. Tabellen 7 bis 10 zeigen die Statistik über diese Ergebnisse.

Bei dem objektbasierten Test liegt die mittlere Überlappung (mean overlap) der korrekten Treffer (correct hits) zwischen 0% (I4) (weil es in diesem Bild keinen Leberzellkern gibt) und 99% (I5, I9). Der mittlere Überlapp über alle Testbilder und bei den korrekt gefundenen Zellkerne liegt bei 86% und zeigt eine Standardabweichung von 0,308.

Beim entsprechenden pixelbasierten Verfahren variiert die Producer Accuracy, soweit der existierende Zellkern gefunden wird, zwischen 72 % (I7) und 98% (I3, I6). Der Mittelwert der Producer Accuracy über alle Testbilder liegt bei 0,81 und zeigt eine Standard Abweichung von 0,29.

Lumen: in Bild 28 ist repräsentativ ein Ergebnis aus den Testdaten für das Lumen. Tabellen 11 bis 14 zeigen die Statistik über diese Ergebnisse.

Bei dem objektbasierten Test liegt die mittlere Überlappung (mean overlap) der korrekten Treffer (correct hits) zwischen 0% (I5) (weil in diesem Bild der Lumen sehr klein ist) und 98% (I10). Der mittlere Überlapp über alle Testbilder und bei den korrekt gefundenen Zellkerne liegt bei 53% und zeigt eine Standardabweichung von 0,46.

Beim entsprechenden pixelbasierten Verfahren variiert die Producer Accuracy zwischen 26 % (I5) und 98% (I10). Der Mittelwert der Producer Accuracy über alle Testbilder liegt bei 0,65 mit einer Standard Abweichung von 0,344.

Alle Zellekerne im EM - Bild: Tabellen 15 bis 18 zeigen die Statistik über die entsprechenden Ergebnissen. Bei dem objektbasierten Test liegt der mittlere Überlapp (mean overlap) der korrekten Treffer (correct hits) zwischen 0% (I4) (weil es in diesem Bild keinen Zellkern gibt) und 99% (I9). Die mittlere Überlappung über alle Testbilder und bei den korrekt gefundenen Zellkerne liegt bei 86% und zeigt eine Standardabweichung von 0,30. Beim entsprechenden pixelbasierten Verfahren variiert die Producer Accuracy zwischen 59% (I1) und 98% (I3). Der Mittelwert der Producer Accuracy über alle Testbilder liegt bei 0,71 mit einer Standard - Abweichung von 0,27.

Insgesamt sind die untersuchten Objektklassen mit dem vorgestellten Verfahren gut zu finden. Ein solches Ergebnis wäre bis heute nur manuell und mit entsprechender Mühe seitens des Benutzers verbunden.

2.3. Evaluierung der Software an Hand von klinischen Untersuchungen

Im Anhang befindet sich eine am Institut für Chirurgische Forschung und an der Chirurgischen Klinik der Ludwig Maximilians Universität München durchgeführte Evaluation der Software. Die Frage war, ob die vorgestellte Software zur Unterstützung von biomedizinischen Fragestellungen geeignet ist.

Die entsprechende Studie wurde an klinischen und elektronenmikroskopischen Daten der Mausleber durchgeführt und hatte als Thema: Ermittlung der geeigneten Temperatur bei der Lebertransplantation am Modell Maus. Bisher wird die Organtemperatur bei der Transplantation bei 4 Grad Celsius gehalten. Eine Erhöhung dieser Temperatur wurde sowohl manche Probleme, die bei der Reperfusion der Leber nach der Transplantation auftreten, als auch die für den Patienten unangenehmen gesundheitlichen Folgen wie z.B. Lungenentzündung (wegen der Kälte), vermindern.

Ziel war also dabei zu zeigen, daß Organtemperatur bei der Transplantation der Leber von über 4 Grad Celsius wie z.B. 15 und 26 Grad, genauso geeignet sein konnten. Die klinische Untersuchungen haben gezeigt, daß das Gewebe bei 26 Grad sehr große Ähnlichkeit mit dem Gewebe bei 4 Grad zeigt. Dies wurde neben den klinischen auch von visuellen Auswertungen entsprechenden elektronenmikroskopischen Bildern unterstützt. Schwierig war es aber die Ergebnisse bzw. Erkenntnissen aus der Analyse der Bilddaten genau statistisch zu erfassen. Diese Aufgabe wurde gezielt für die „Eignung“ der Software gestellt. Die spezielle Frage war, ob es überhaupt möglich ist, die Ergebnisse der Mediziner über die Software statistisch genauer zu erfassen. D.h. ob das System überhaupt für solche Aufgaben geeignet wäre. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen werden in der im Anhang befindenden Publikation beschrieben.

Die Publikation wird demnächst in dem „Journal of electron microscopy“ erscheinen.

Literatur:

- [1] T. M. Lehmann, E. M. zu Bexten, Handbuch der Medizinischen Informatik, Hanser, 2002
- [2] G. R. Norman, D. L. Streiner, Biostatistics, the Bare Essentials, Second Edition, B. C. Decker Inc, Hamilton London, 2000
- [3] R. C. Curran, J. Crocker, Curran's Atlas of Histopathology, Harvey Miller Publishers, Oxford University Press, 4th Edition, 2000.
- [4] M. Meiler, D. Saupe, F. Kruggel, H. Handels, T. Lehmann (Hrsg), Bildverarbeitung für die Medizin 2002, Algorithmen Systeme Anwendungen, Informatik aktuell, Springer, 2002.
- [5] H. Handels, A. Horsch, T. Lehmann, H.-P. Meinzer (Hrsg), Bildverarbeitung für die Medizin 2001, Algorithmen Systeme Anwendungen, Informatik aktuell, Springer, 2001.
- [6] A. Horsch, T. Lehmann (Hrsg), Bildverarbeitung für die Medizin 2000, Algorithmen Systeme Anwendungen, Informatik aktuell, Springer, 2000.
- [7] Marco Wiltgen, Digitale-Bildverarbeitung in der Medizin, Schaker, Aachen, 1999
- [8] M. Baatz, & A. SCHÄPE (2000): Multiresolution Segmentation – an optimization approach for high quality multi-scale image segmentation. In: STROBL, J. Et al. (Hrsg): Angewandte Geographische Informationsverarbeitung XII. Beiträge zum AGIT Symposium Salzburg 2000, Karlsruhe, Herbert Wichmann Verlag:12-23
- [9] T. Lehmann, W. Oberschelp, E. Pelikan, R. Repges, Bildverarbeitung für die Medizin, Springer, 1997
- [10] H. R. Tizhoosh, Fuzzy-Bildverarbeitung, Einführung in Theorie und Praxis, Springer, 1998
- [11] J. Zhou, A. Soria-Frisch, B. Nickolay, Anwendung der Fuzzy – Fusionsoperatoren zur Unterdrückung von Reflektionen bei der Verarbeitung von Farbbildern, D. Paulus, J. Denzel (Hrsg.), Siebter Workshop Farbbildverarbeitung, Erlangen, 2001, ISSN 0344-3515
- [12] V. Rehrmann and L. Priebe, Fast and Robust Segmentation of Natural Color Scenes. Proceedings of the 3th Asian Conference on Computer Vision, volume 1, pages 598-606, Hong Kong, 1998
- [13] G. Hartmann, Recognition of Hierarchically Encoded Images by Technical and Biological Systems, Biological Cybernetics, 57:73-84, 1987
- [14] E. Biebelmann, M. Köppen, B. Nickolay, Practical Applications of neuronal Networks in texture analysis, Neurocomputing 13 (1996) 261-279.
- [15] EASI/PACE to Geomatica, Transition Guide, Version 8.0, PCI Geomatics, Ontario Canada, 2001
- [16] ERDAS IMAGINE, Erdas Field Guide, Fourth Edition, Atlanta - Georgia USA, 1997
- [17] J. Albert, Grundlagen der Interpretation von Luft- und Satellitenbildern, Eine Einführung in die Fernerkundung, Wissenschaftliche Buchgesellschaft, Darmstadt, 1991
- [18] T. M. Lillesand, R. W. Kiefer, Remote Sensing and Image Interpretation, Fourth Edition, John Wiley & Sons, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, 2000
- [19] H. Niemann, Pattern Analysis and Understanding, Second Edition, Springer Series in Informatics, Springer – Verlag Berlin, Heidelberg New York London Paris Tokyo Hong Kong, 1990
- [20] P. Zamparoni, Methoden der Digitalen Bildsignalverarbeitung, Vieweg Verlag, Braunschweig/Wiesbaden, 1989
- [21] A. Pinz, Bildverstehen, Springer – Verlag, Wien New York, 1994

- [22] R. M. Haralick, L. G. Shapiro, Computer and Robot Vision, Volume I, Addison-Wesley Publishing Company Inc., 1992
- [23] R. M. Haralick, L. G. Shapiro, Computer and Robot Vision, Volume II, Addison-Wesley Publishing Company Inc., 1993
- [24] D. W. R. Paulus, J. Hornegger, Applied Pattern Recognition, 3th Edition, Vieweg, Braunschweig/Wiesbaden, 2001
- [25] R. Rojas, Theorie der neuronalen Netze, Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York, 1993
- [26] J. R. Rasure, M. Young, Open enviroment for image processing and software development, Arps and Pratt, 1992
- [27] H. Niemann, G. Sagerer, S. Schöder, F. Kummert, ERNEST, A Semantic Network System for Pattern Analysis, IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence (PAMI), 1990
- [29] eCognition, User Guide, DEFiNiENS Imaging GmbH, Munich, 2001
- [30] T. F. Nonnenmacher, G. A. Losa, E. R. Weibel, Fractals in Biology and Medicine, Birkhäuser Basel, 1994
- [31] A. Losa, D. Merlini, T. F. Nonnenmacher, E. R. Weibel, Fractals in Biology and Medicine, Volume II, Birkhäuser, Basel, 1998
- [32] J. H. Van Bommel, M. A. Musen, Handbook of Medical Informatics, Springer, Heidelberg, 1997, 2000
- [33] P. Brodatz, Textures, A Photographic Album for Artists & Designers, Dover Public., N. York, 1966
- [34] R. Mester, Regionenorientierte Bildsegmentierung unter Verwendung stochastischer Bildmodelle, Fortschittsberichte 10(106), VDI Verlag, 1989
- [35] Market Assessmnet & Busines Strategy for the Product eCognition Med, Final Report, June 2002, by Consulatio Venture Consulting AG.

In dem vorliegenden Bericht werden die wichtigsten Ergebnisse für den ersten Meilenstein des Forschungsprojektes amoBi2 (automatische, multiskalare, objektorientierte Bildanalyse in Biomedizin) dargestellt. Die gestellte Aufgabe war es, ein auf der Definiens AG - Technologie basierendes Verfahren zu entwickeln, welches zur automatischen Bildanalyse von elektronenmikroskopischen Aufnahmen (EMs) am Beispiel der Maus – bzw. Rattenleber geeignet ist.

Aus der von der Definiens AG in Auftrag gegebenen Marktanalyse für das Produkt „eCognition Med“ ist zu entnehmen, daß die Mikroskopie in ihre unterschiedlichen Formen für die Forschung und Entwicklung in der Biotechnologie bzw. Biomedizin ein nicht weg zu denkendes Werkzeug ist. Im Speziellen wird die Elektronenmikroskopie wegen ihres hohen Auflösungsvermögens in den nächsten Jahren an Bedeutung gewinnen.

Basierend auf die schon existierende „eCognition Geo“ – Software wurde die „eCognition Cytaron“ Software als Prototyp entwickelt. Wichtige Merkmale dieses Prototyps sind die Prozess-, Objekt - , Algorithmen - und Klassendomänen. Innerhalb von Prozessen können in einem Bild Algorithmen nur auf bestimmte ausgewählte Klassenobjekte wirken. Damit kann der ganze Bildanalyseprozess innerhalb eines Bildes, gezielt nur auf „objects of interest“ durchgeführt werden.

Wichtige Schadensparameter für die Leber sind an morphologischen Eigenschaften von Bestandteilen der Leberzelle wie z.B. Mitochondrien und Zellkern, wie auch Bestandteile des Sinusoids (Blutgefäß) wie Lumen, Lumeninhalte und Endothel definierbar. Bei elektronenmikroskopischen Aufnahmen sind diese „Objekte“ visuell gut zu erkennen. Diese „Objekte“ wurden als „Objects of Interest“ definiert und innerhalb von EMs gezielt mit „eCognition Cytaron“ gesucht. Für diesen Zweck wurden an Trainingsdaten spezielle dynamische Regelsätze, basierend auf vernetzte Prozesse, entwickelt. Ein einfaches Benchmark wurde als „Klassifikationsgenauigkeits - Analyse“ für diese Prozesse an Testdaten, sowohl „objekt - “ wie auch „pixelbasiert“ durchgeführt.

Die Ergebnisse zeigen, daß mit „eCognition Cytaron“ die obengenannten Bestandteile des Lebergewebes automatisch als „Objects of Interest“ gut zu finden sind. Die statistische Analyse der morphologischen Eigenschaften dieser Objekte wird über die Software ermöglicht und bleibt dem jeweiligen Benutzer überlassen. Die Software, obwohl sie als Prototyp vorhanden ist, bietet ein benutzerfreundliches GUI.

Ansprüche

1. Computerimplementiertes Verfahren zum Organisieren
5 von Objekten in einer Datenstruktur, das die Schritte aufweist:

- a) Festlegen eines Zielobjekts;
- b) Auswählen eines Objekts von Interesse;
- c) Durchführen einer strukturbildenden Operation des
10 Objekts von Interesse mit mindestens einem Kandidatenobjekt, falls eine mit dem Zielobjekt in Bezug stehende vorbestimmte Bedingung zwischen dem Objekt von Interesse und dem mindestens einen Kandidatenobjekt erfüllt ist; und
- d) iteratives Durchführen des Schritts c), wobei ein
15 sich aus der strukturbildenden Operation ergebendes Objekt als das Objekt von Interesse verwendet wird, wobei:

das Objekt von Interesse ein Merkmal aufweist, das eine evolutionäre Entwicklung des Objekts von Interesse beim iterativen Durchführen des Schritts c) anzeigt.

20

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei als das mindestens eine Kandidatenobjekt mindestens ein Objekt verwendet wird, das sich in einer vorbestimmten Nachbarschaft zu dem Objekt von Interesse befindet.

25

3. Computerimplementiertes Verfahren zum automatischen Erzeugen und Ändern von Objekten oder eines Objektnetzes oder -baums mittels Objektklassen, wobei das Verfahren die Schritte aufweist:

- a) Festlegen mindestens jeweils einer Objektklasse als
30 eine Keimklasse, eine Kandidatenklasse und eine Zielklasse;
- b) Durchführen einer Klassifikationsroutine bezüglich den eingegebenen Objekten unter Verwendung der Keimklasse, um diejenigen eingegebenen Objekte, die als der Keimklasse
35 zugehörig bestimmt werden, als Keimobjekte zu klassifizieren;

Durchführen einer Klassifikationsroutine bezüglich den
eingegebenen Objekten unter Verwendung der
Kandidatenklasse, um diejenigen eingegebenen Objekte, die
als der Kandidatenklasse zugehörig bestimmt werden, als
5 Kandidatenobjekte zu klassifizieren;

d) Durchführen einer strukturbildenden Operation der
Keimobjekte mit jeweils einem Kandidatenobjekt;

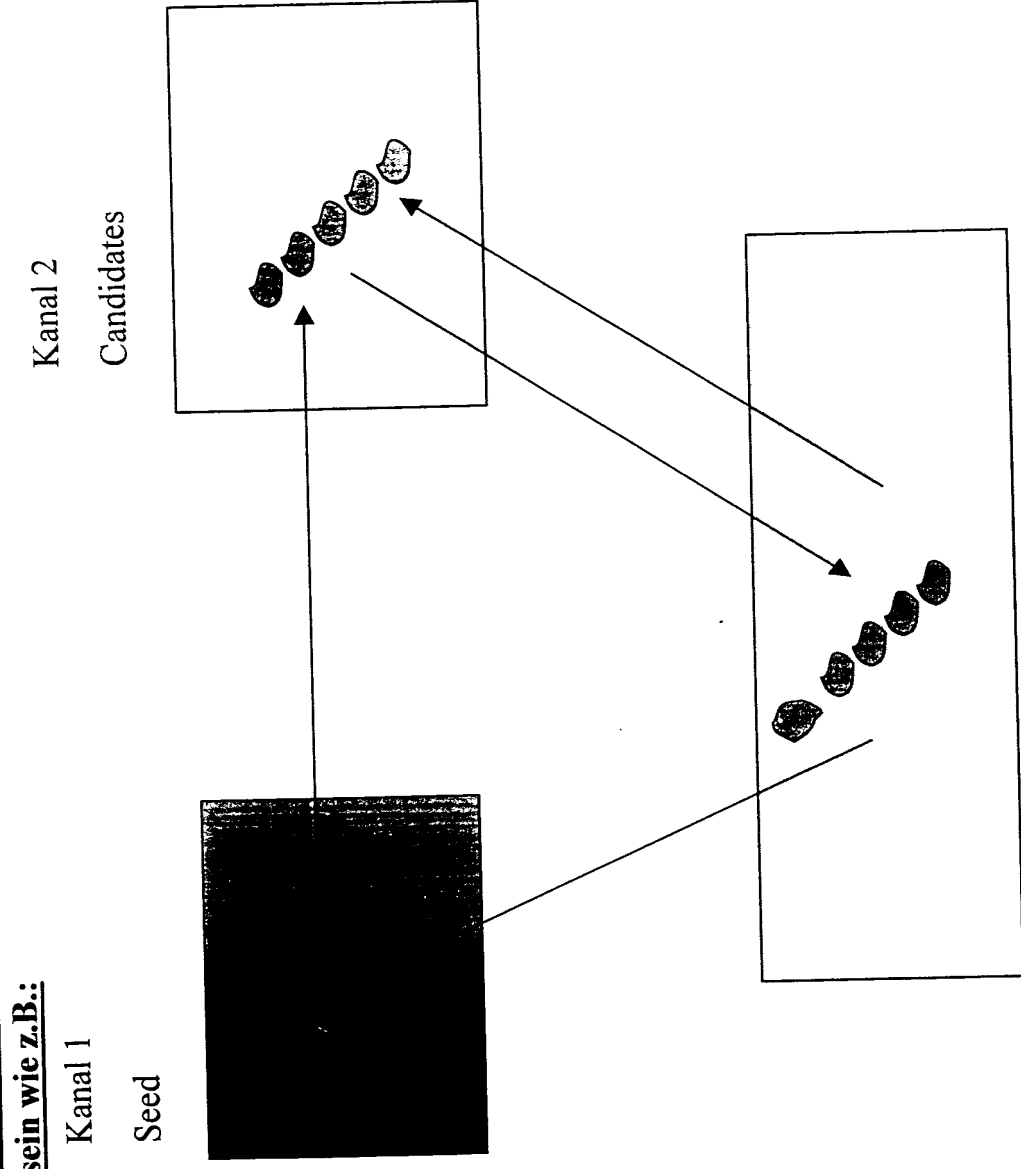
e) Durchführen einer Klassifikationsroutine der durch
die strukturbildende Operation erzeugten Objekte unter
10 Verwendung der Zielklasse, um diejenigen durch die
strukturbildende Operation erzeugten Objekte, von denen die
zugrunde liegenden Keimobjekte und Kandidatenobjekte in
Bezug auf die Zielklasse eine vorbestimmte Bedingung
erfüllen, als neue Keimobjekte bestimmt werden, wobei
15 jeweilige durch die strukturbildende Operation erzeugten
Objekte lediglich dann definitiv bestehen bleiben, wenn die
vorbestimmte Bedingung erfüllt ist; und

iteratives Durchführen der Schritte b) bis e) unter
Verwendung der neuen Keimobjekte.

20

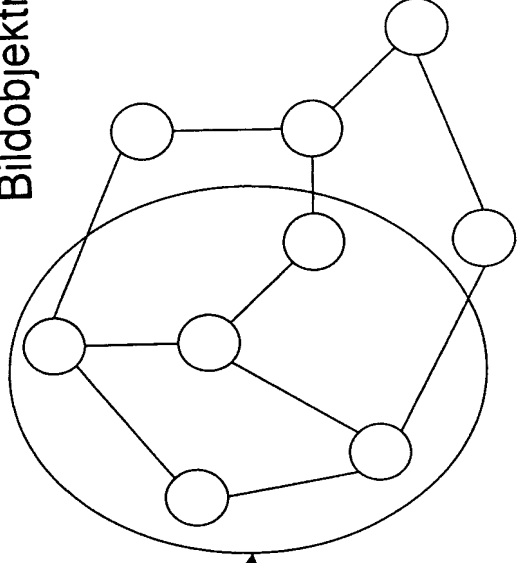
4. Computerprogrammprodukt, das direkt oder nach
Durchführen einer vorbestimmten Routine indirekt im Zusam-
menwirken mit einem Computer oder Computersystem ein Ver-
fahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3 durchführt.

Seeds, Candidates and Targets können über mehrere Kanäle verteilt sein wie z.B.:

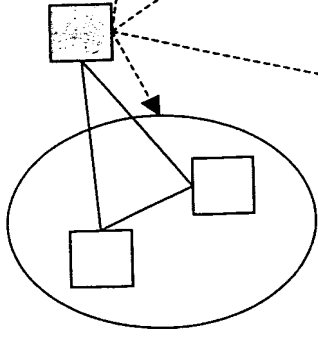


Neue Ebene (Target –Ebene) wird erzeugt unter z.B. Fusion der Objekte aus beiden oder mehreren Kanälen. Target wird zum Seed, z.B. dadurch, dass das neue Seed zwischen den beiden Kanälen „verteilt“ bzw. zu finden ist.

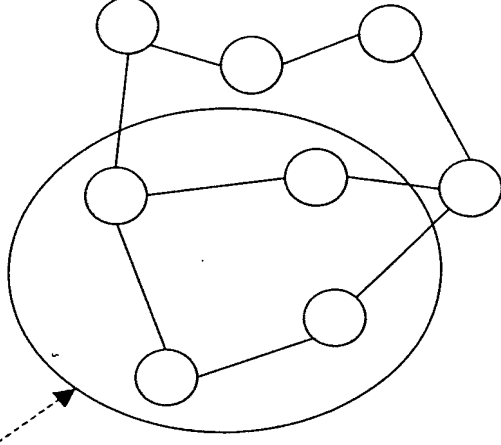
Bildobjektnetz



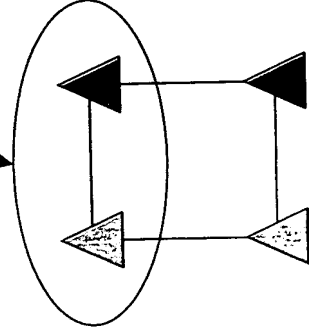
Prozessnetz



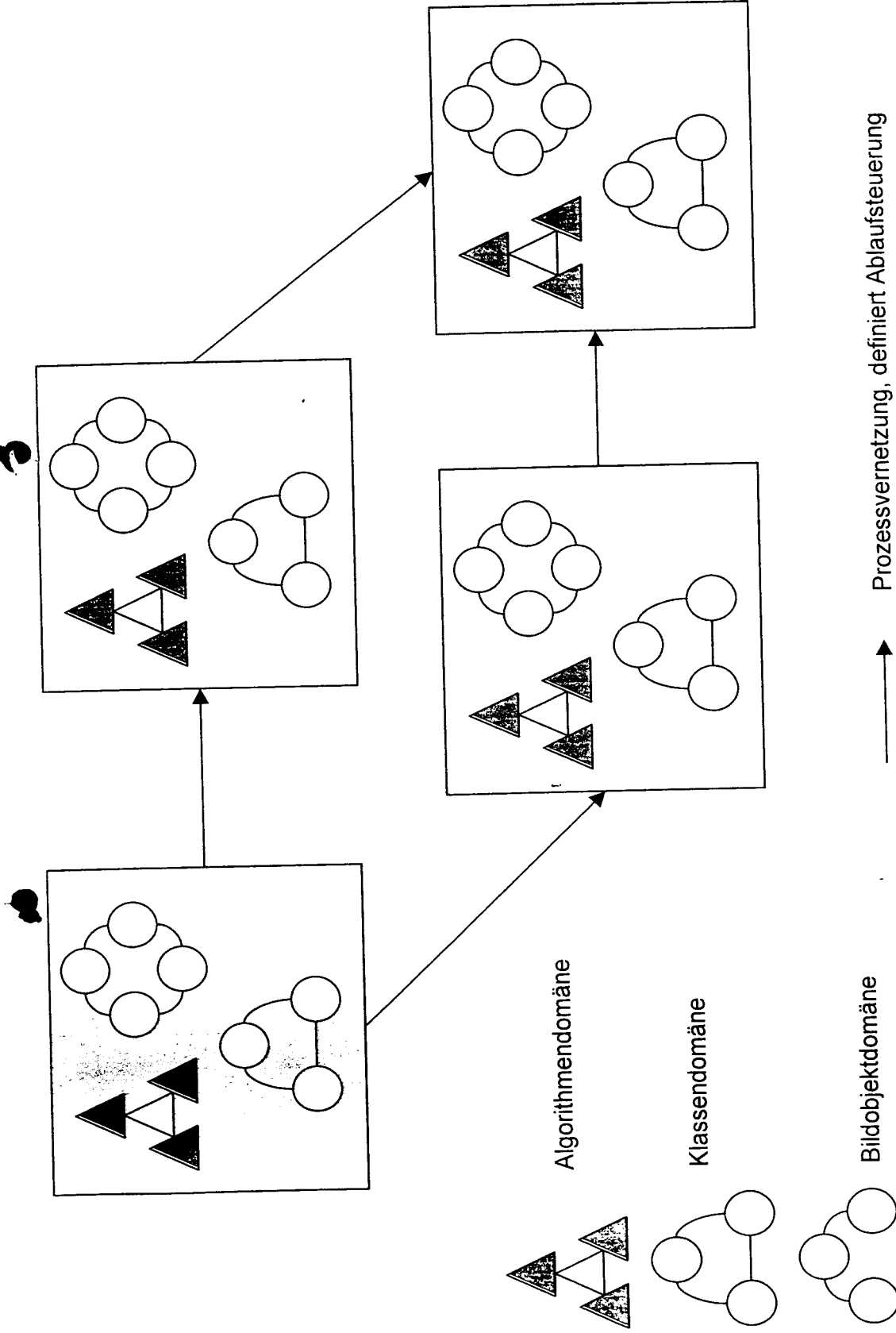
Klassennetz



Algorithmennetz



Situationsabhängige
Domäne eines Prozesses



Prozessvernetzung, definiert Ablaufsteuerung

Skizze B

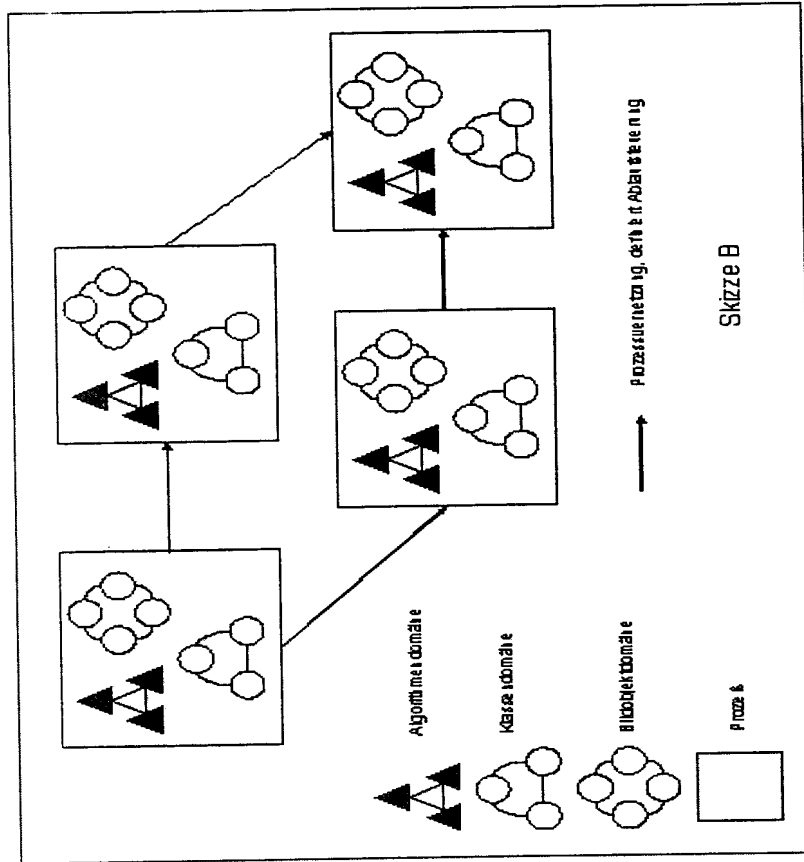
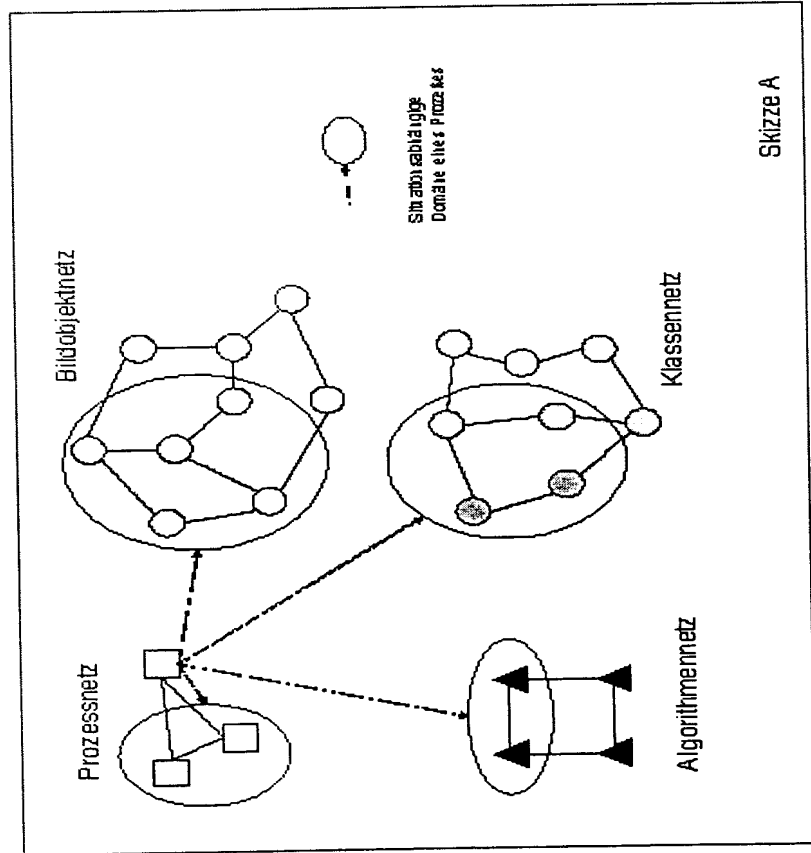


Bild 1: Skizze A: Netze, Skizze B: Domänen

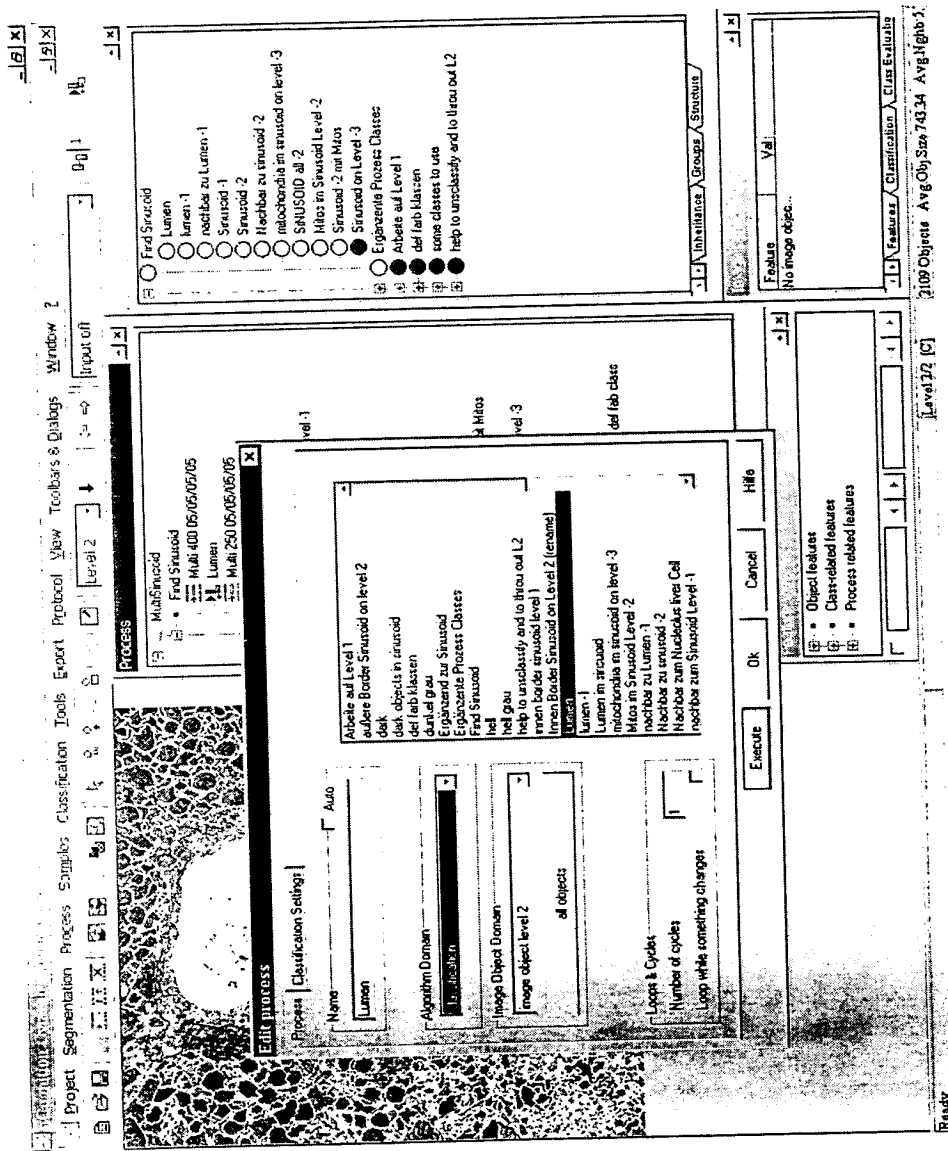


Bild 2: Prozesse, Klassen, Bildobjekte

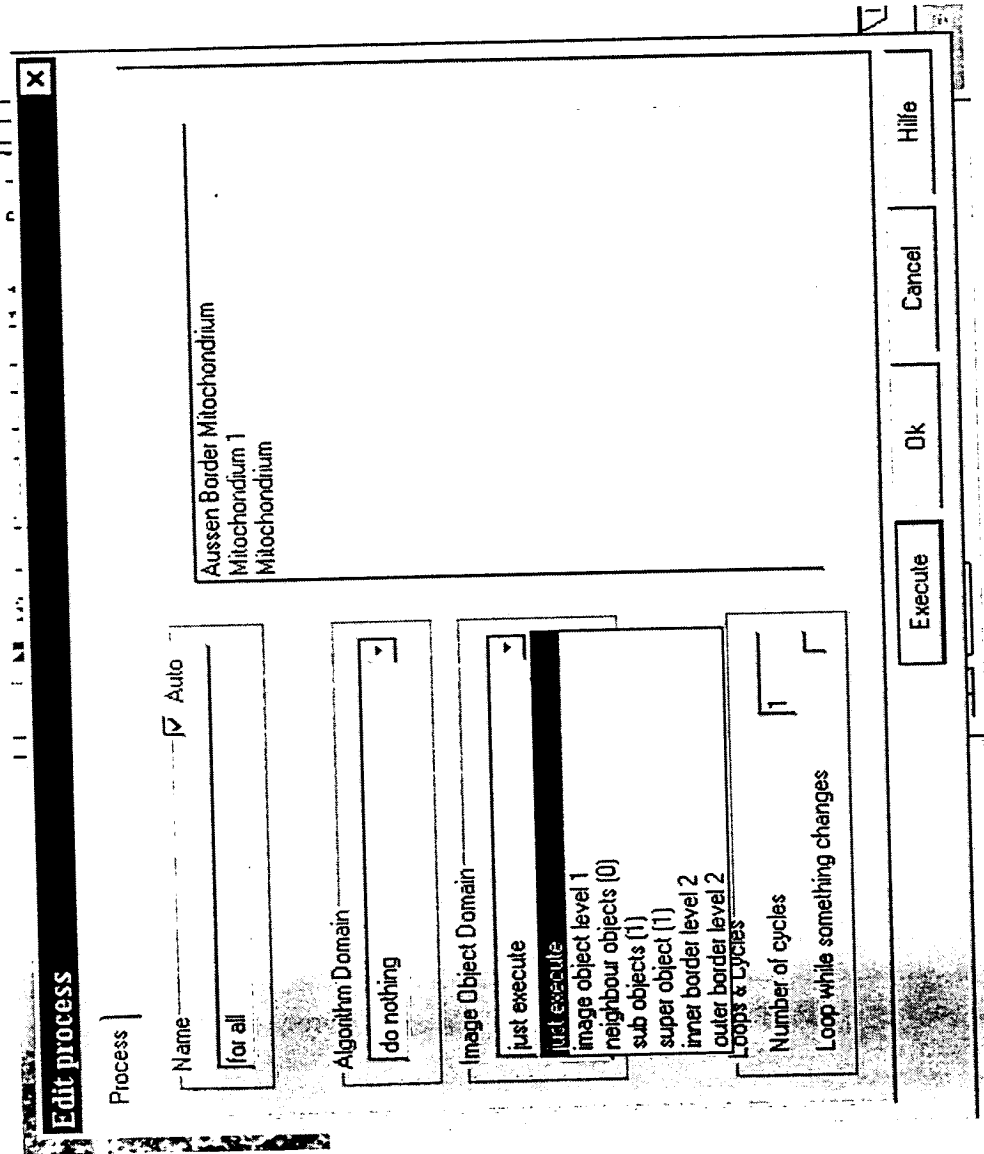


Bild 3: Objektdomänen

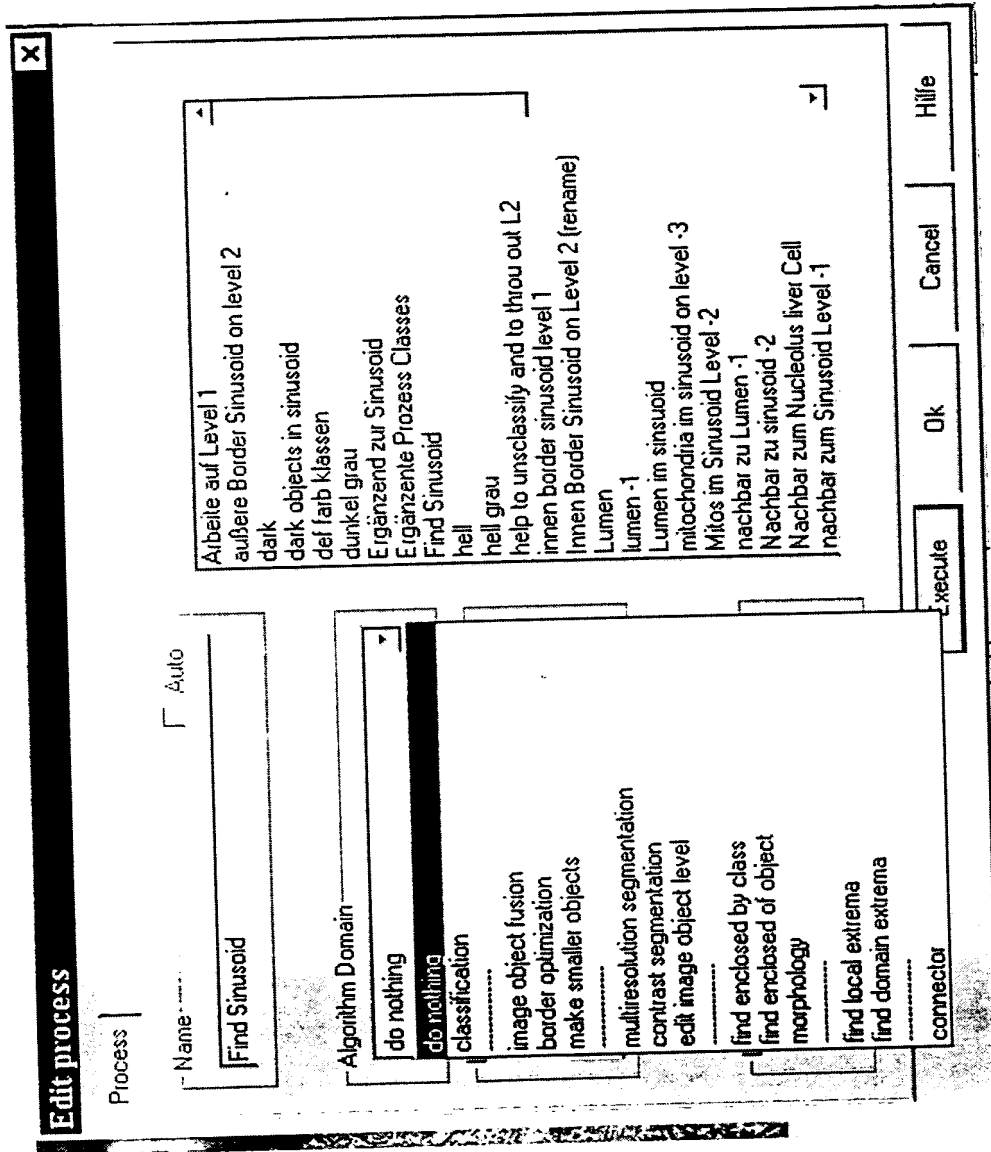


Bild 4: Algorithmen

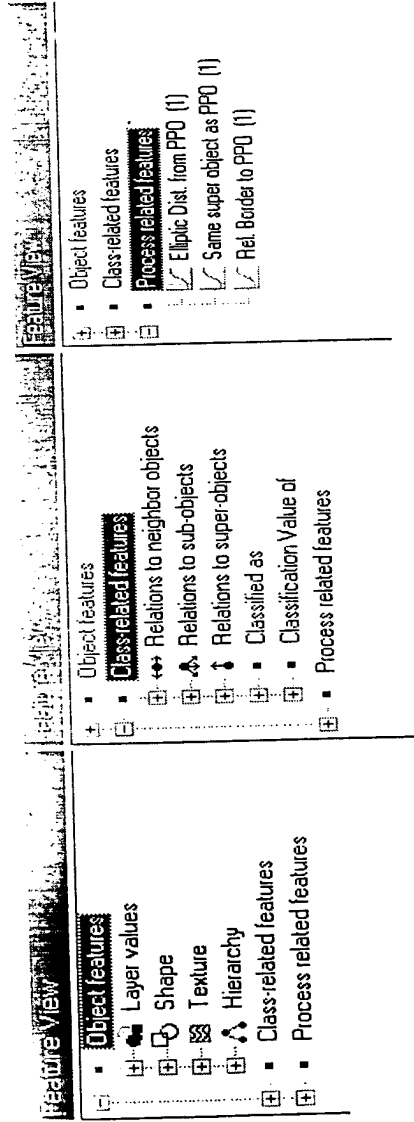


Bild 5: Alle Arten von Merkmalen: Objekt-, klassen- und prozeßbezogene Merkmale

ieCognition Cytaron - [street big.dpr - Level 1 of 1: Classification]

Project Segmentation Process Samples Classification Tools Export Protocol View Toolbars & Dialogs Window 2

Level 1 [Input off]

street 04

- get started
- quadtrees 50
- first classifications
- find end of dead end
- mark end of dead end (by everything)
- parking at level 1: strong indentations (unclassified)
- enclosed, numb of neigh = 1, street, strong index
- fill holes
- bridge gaps
- find center line
- grow width of street
- finally one street net

street 1.00; sample: none

Process

similar color as PPO

Copy of blue

Copy of Copy of blue

dark brown

neigh short line

contrast lines

generic

contrast

general close neigh

small diff direction to PPO

street

save lines

maximum length 250 & width 20

crossings

two neigh bigger than 300

subObjects street

starge street segment

only one neigh Yes

loop fillings

smaller than 100

dead end

neigh to street

false street

interrupted street

bigger than 1000

Inheritance Groups Structure

Feature Val

No image objec...

Features Classification Class Evaluation

Level 1/1 [C]

386744 Objects Avg Obj Size 2.07 Avg Nighb 4

[730,320] = (528671.00,3124612.00) Zoom:50%

Bild 6: Straßenextraktion

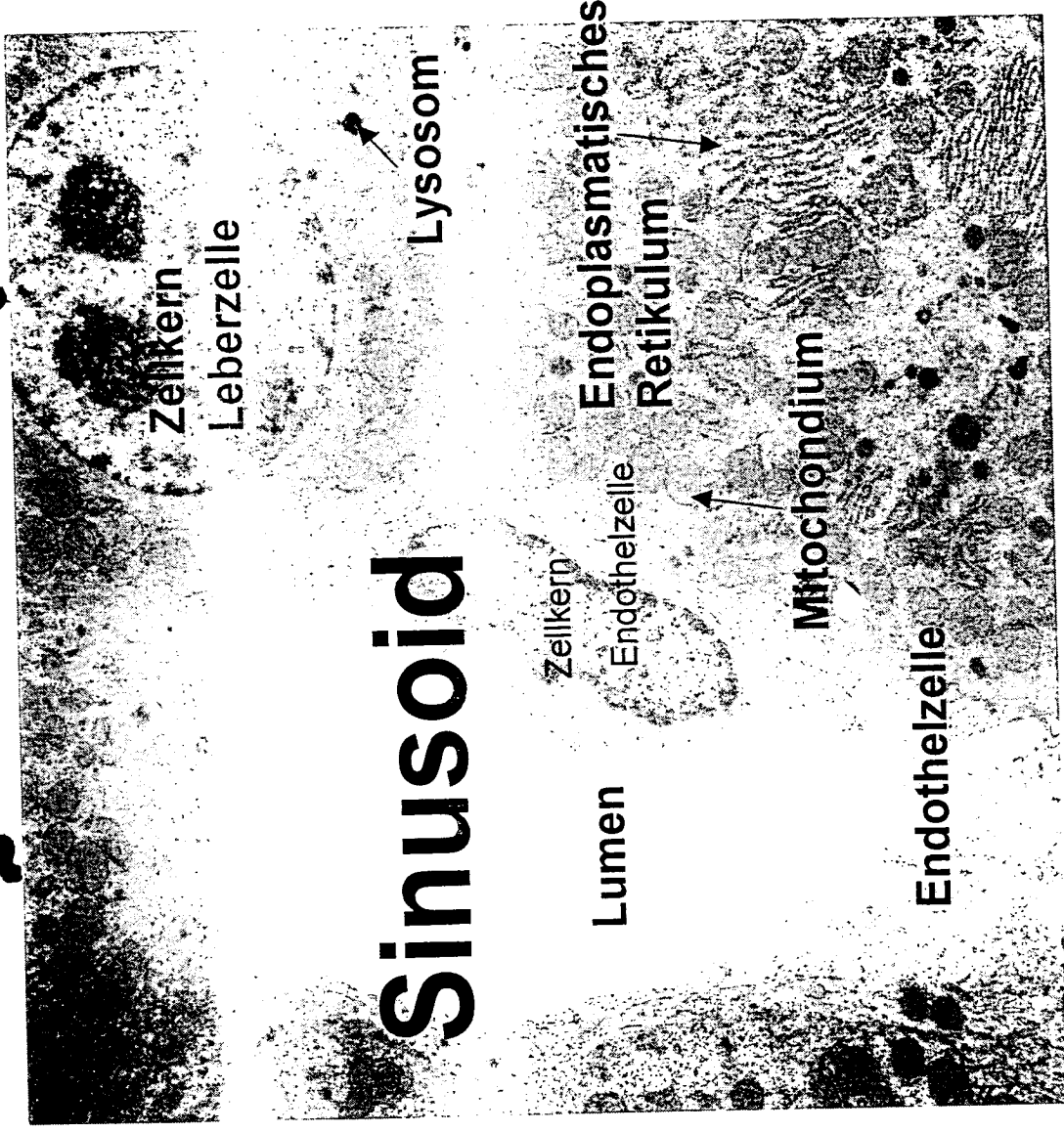


Bild 7: Lebergewebe von der Sprague Dorley Rate



Bild 8: Zur Definition des Merkmals Elliptic Fit. Boundingbox und daraus resultierende Ellipse, für das rot gefärbte Objekt.

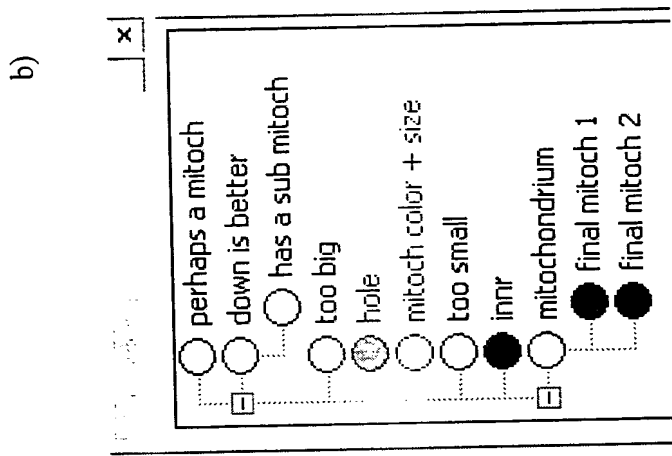
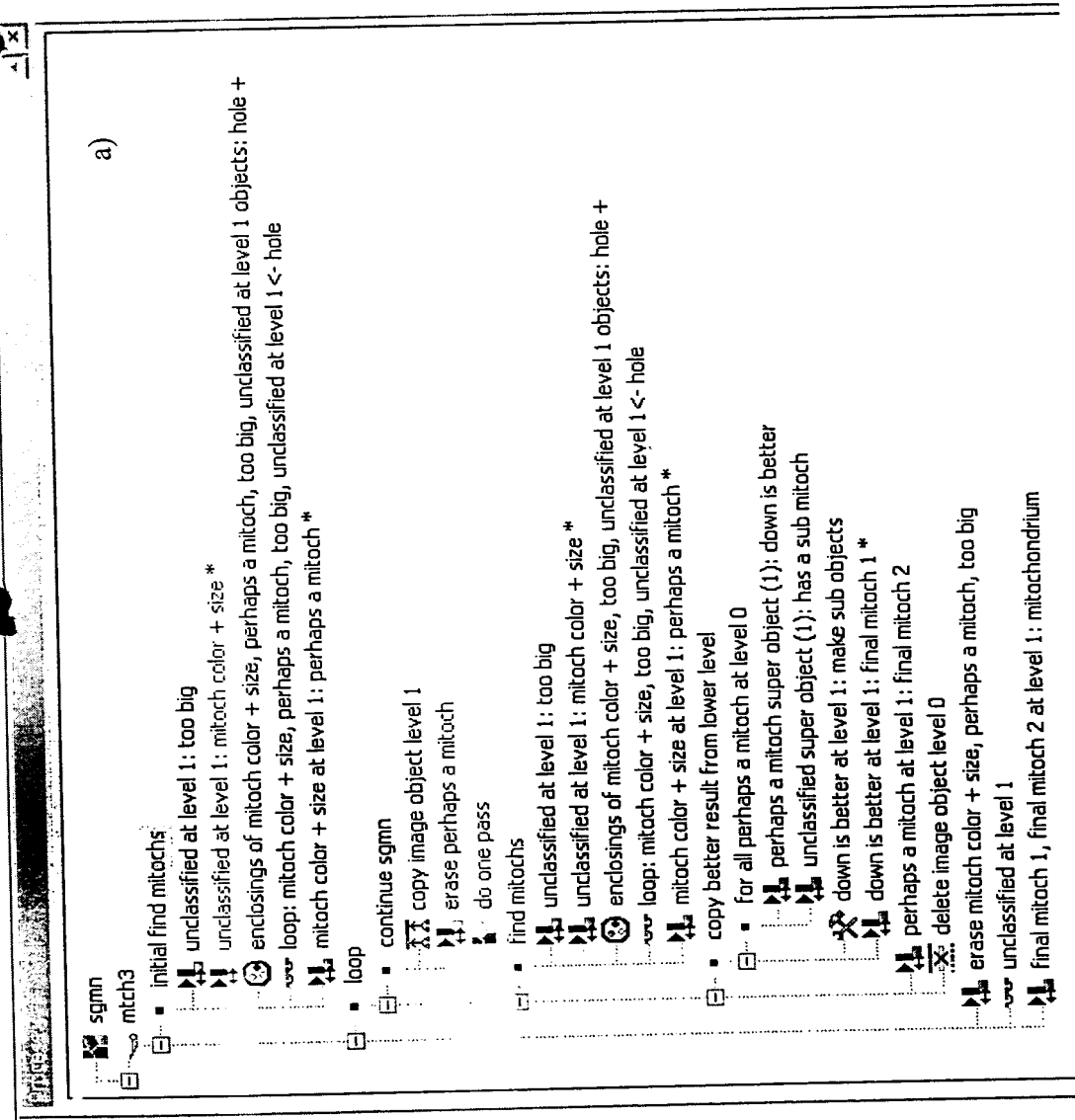


Bild 9: a) Die Prozesshierarchie, b) der Regelsatz für das Auffinden von Mitochondrien



Bild 10: Erste Segmentierung (sehr fein, kaum sichtbar) mit Starkklassifikation. Grün sind Objekte die für ein Mitochondrium zu groß sind, rosa sind mögliche Mitochondrien.

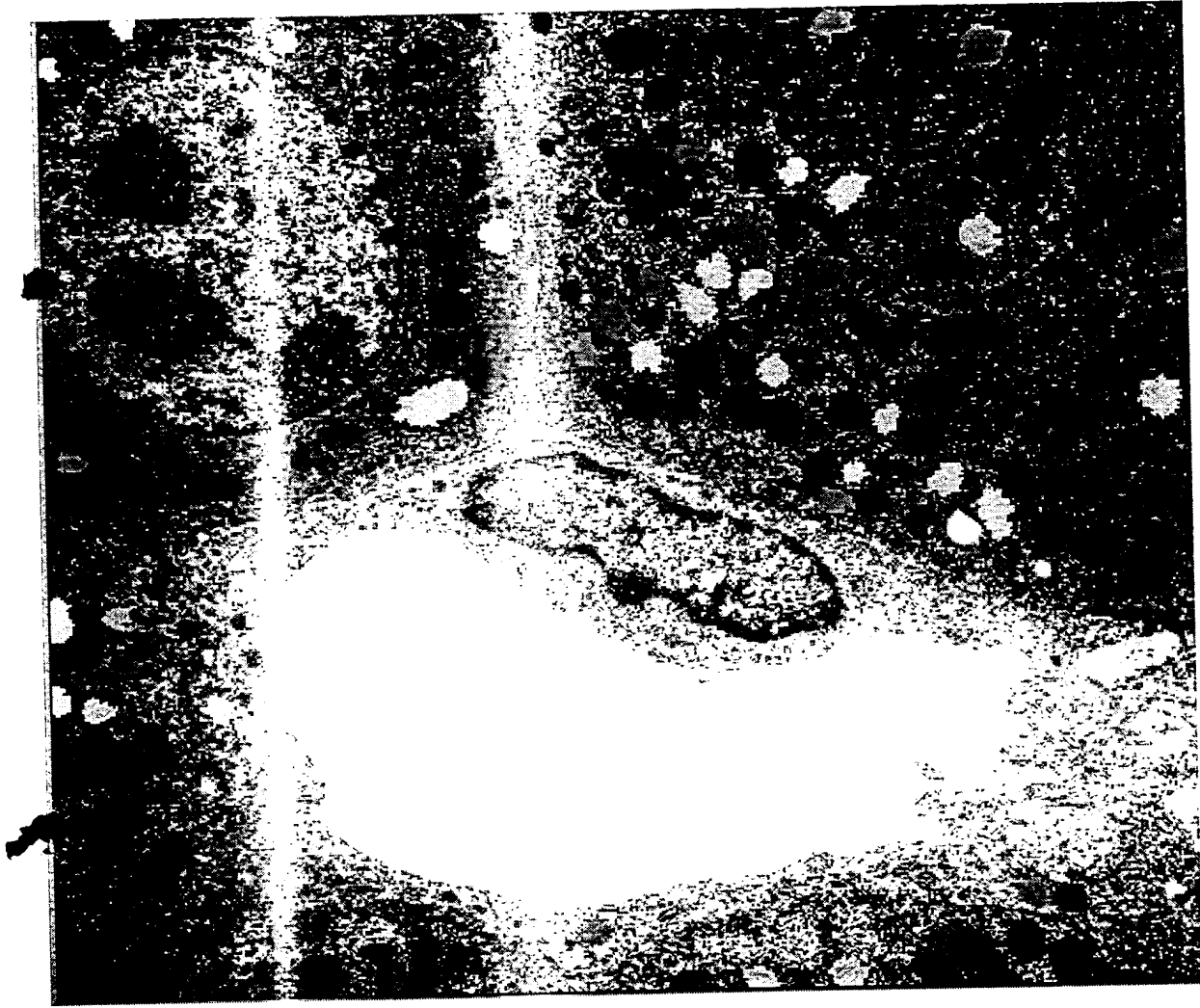


Bild 11: Nach 5 Iterationen: Hell lila Objekte gehören zur Klasse „final mitoch 1“, dunkel lila Objekte zur Klasse „final mitoch 2“, wobei mitoch für Mitochondrien steht.

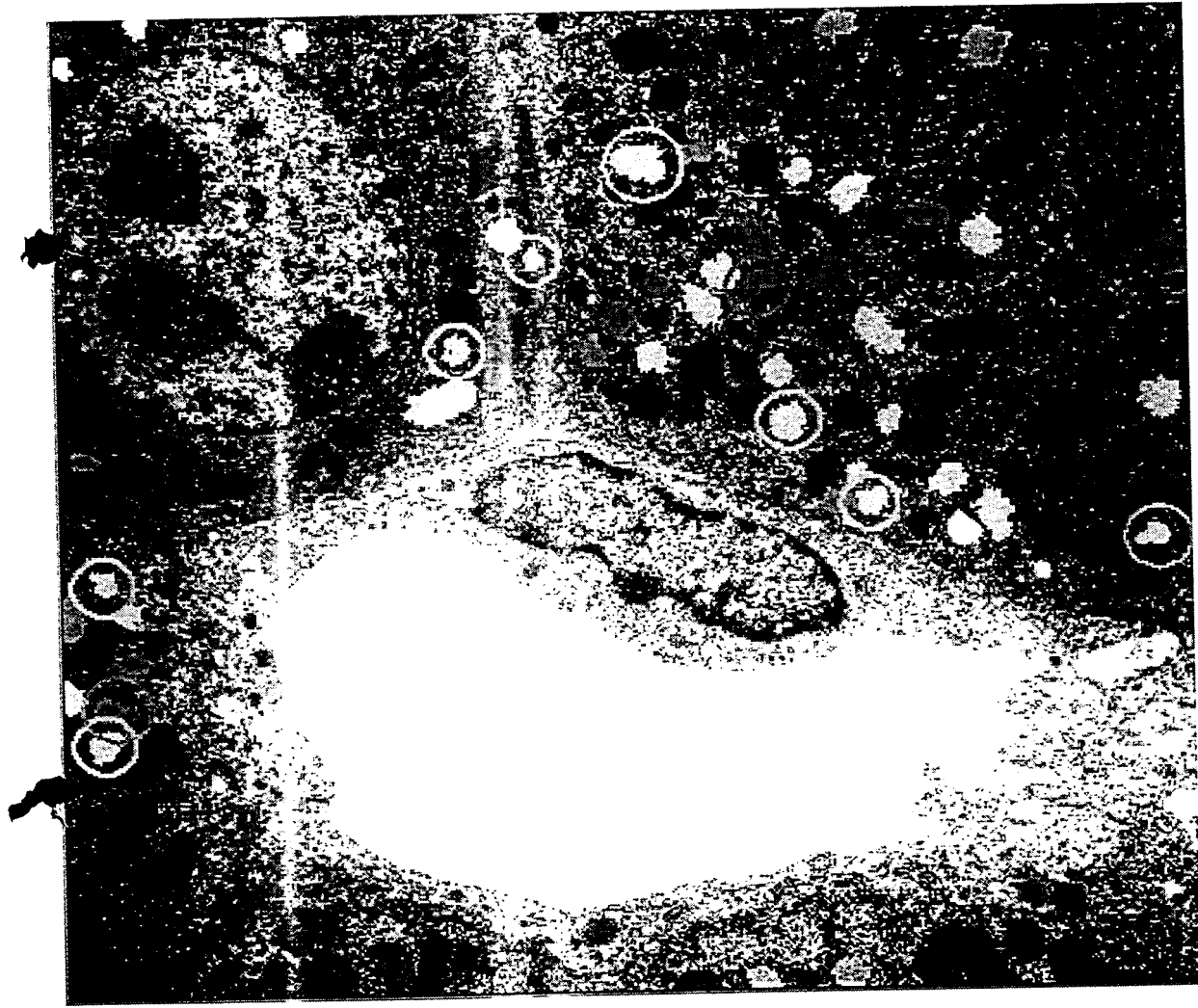


Bild 12: Eine Iteration später: Neue mögliche Mitochondrien - Objekte sind grün umrandet, Objekte die abgeschlossen wurden, rot.

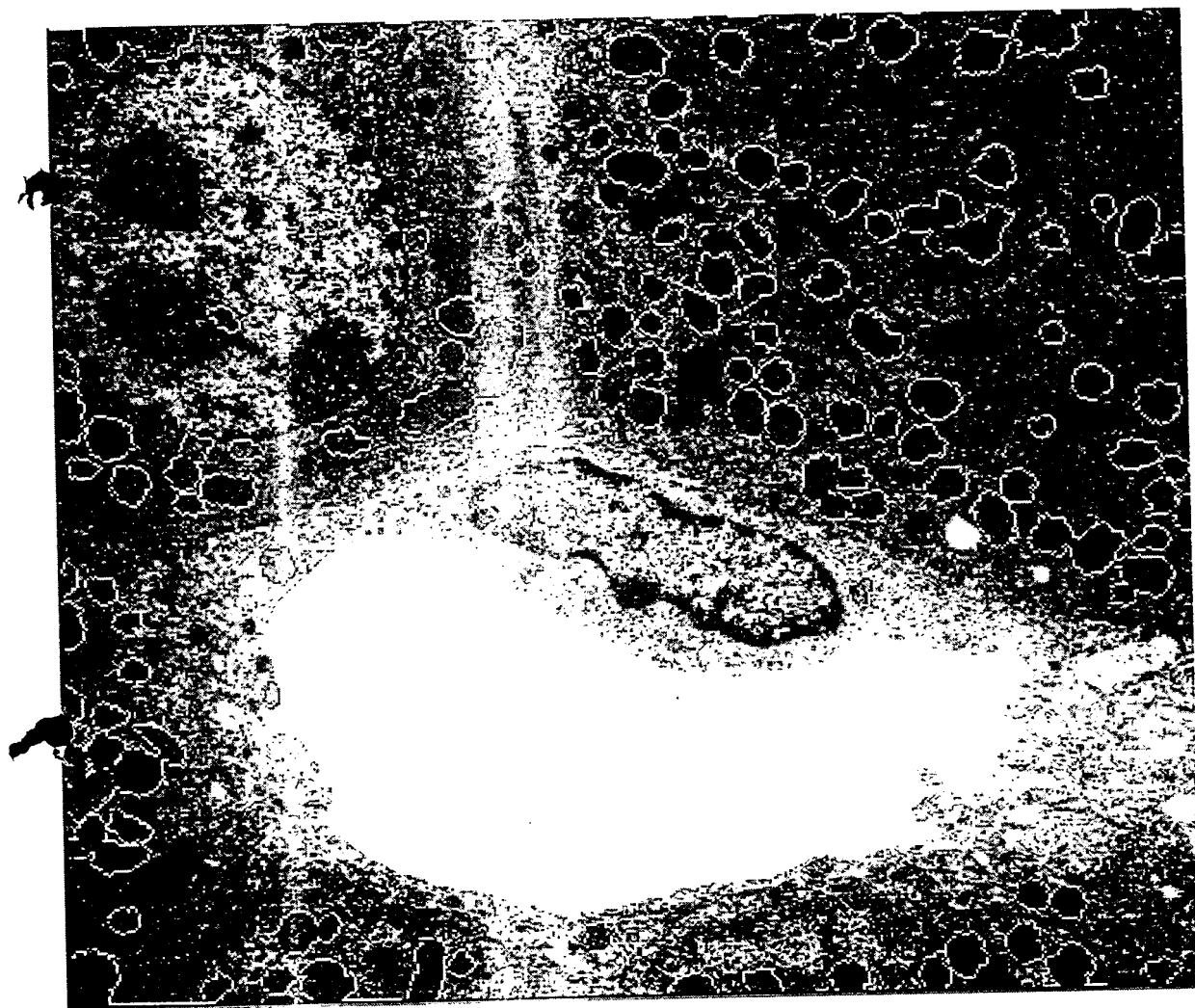
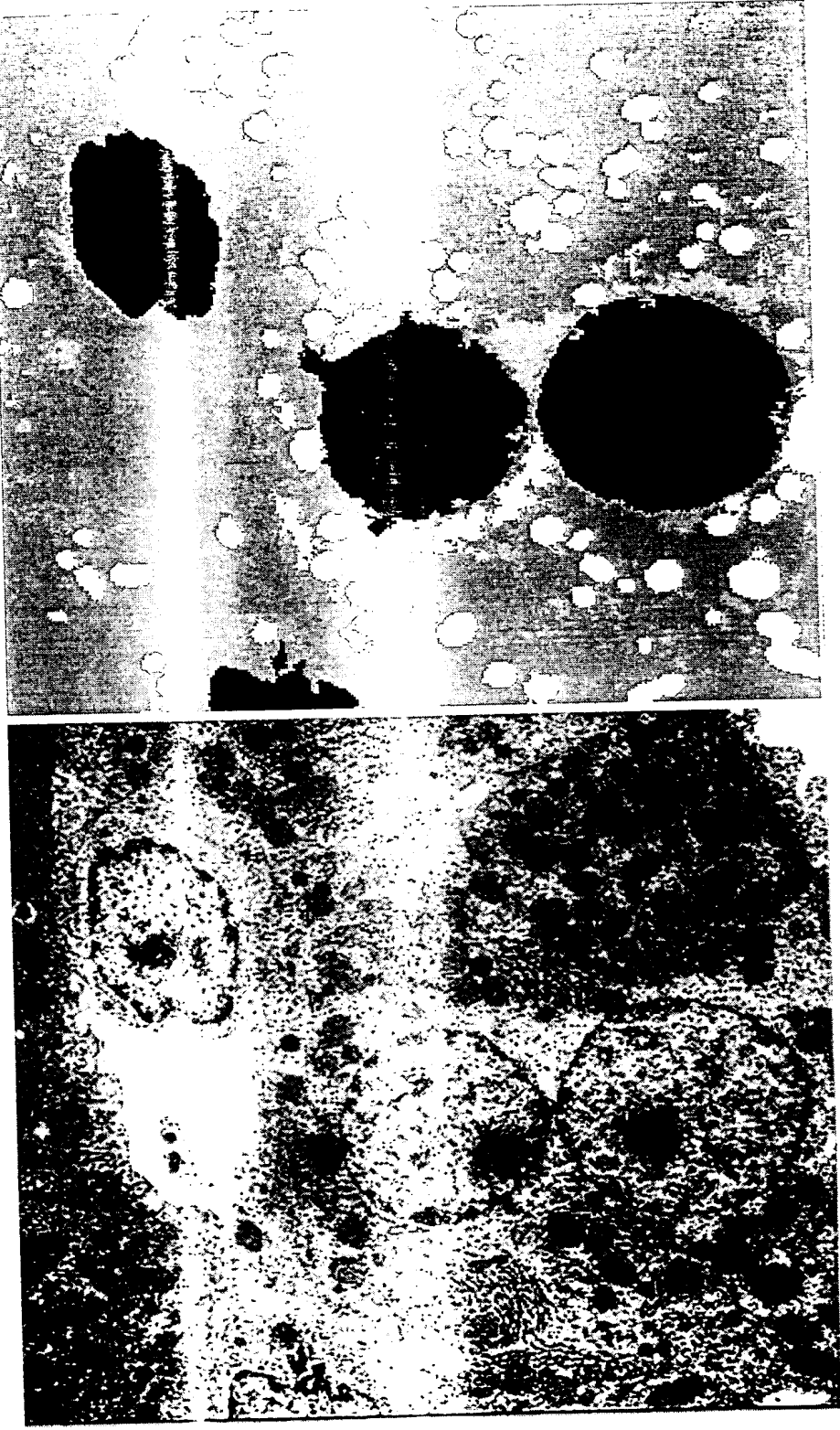


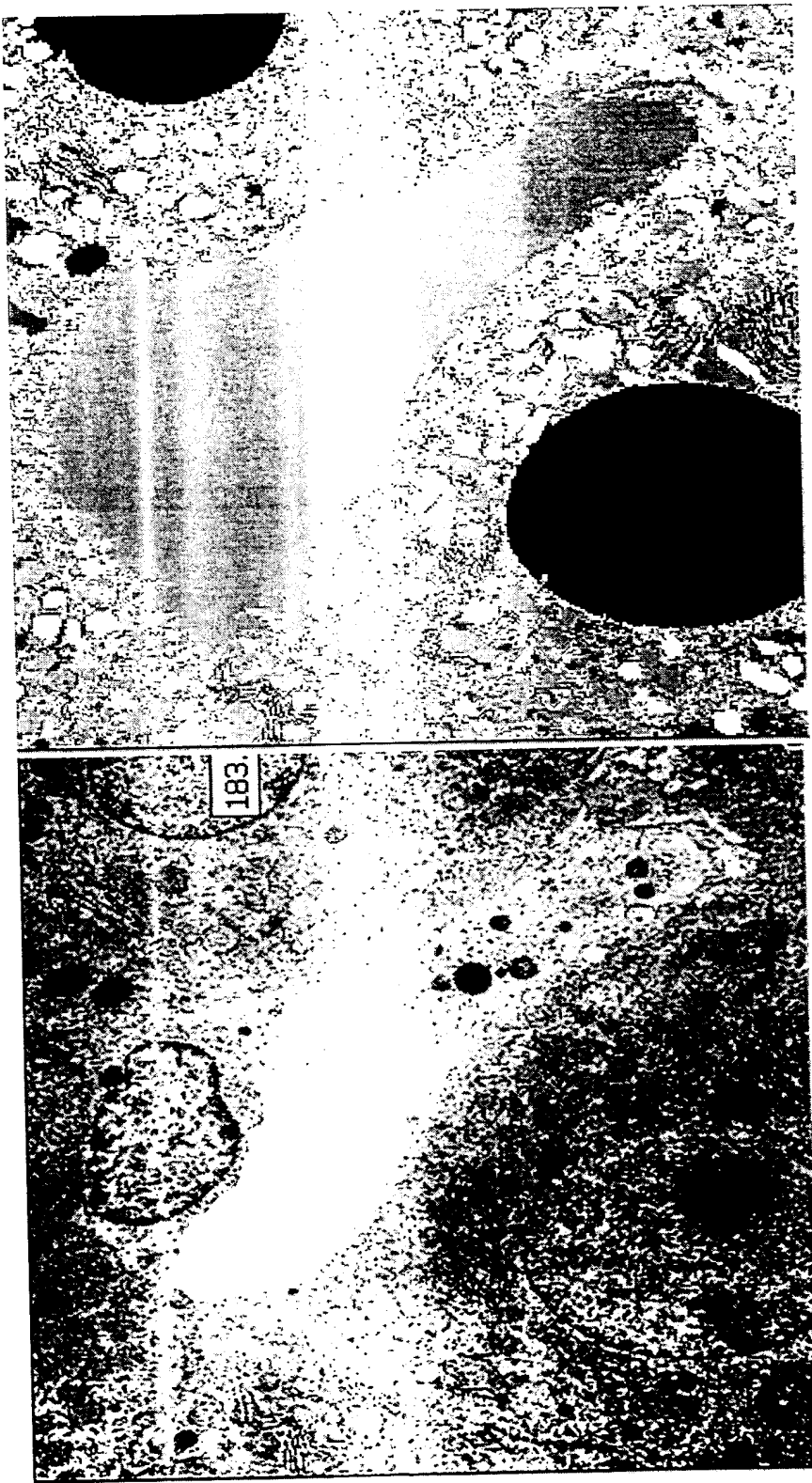
Bild 13: Endergebnis nach 70 Iterationen. Mitochondrien sind rosa umrandet.



a)

b)

Bild 14: Trainingsdaten, Bildanalyse für Lumen und Zellkerne. a) Original, b) Ergebnis: Zellkerne (blau) und Lumen (rosa)



a)

b)

Bild 15: Trainingsdaten, Bildanalyse für Sinusoid und Zellkerne. a) Original, b) Ergebnis: Zellkerne (blau) und Sinusoid (rosa)

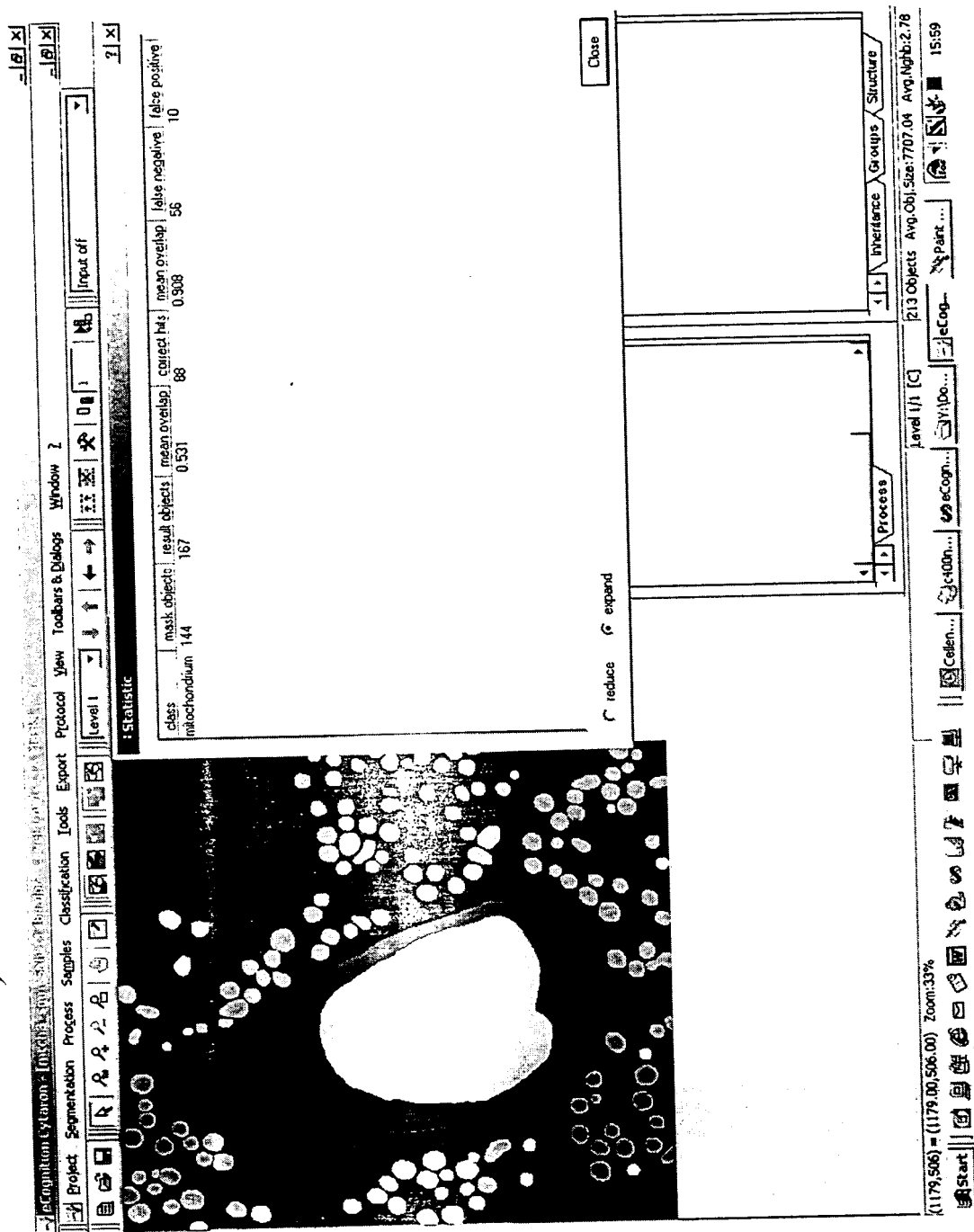


Bild 16: Objektweiser Vergleich der automatischen Auswertung mit einer manuellen Auswertung (Maske).

Mitochondrien

	mask objects	result objects	mean overlap	correct hits	mean overlap	false negative	false positive
I1	144,0000	167,0000	0,4273	81,0000	0,9125	63,0000	28,0000
I2	166,0000	80,0000	0,3307	28,0000	0,8248	138,0000	22,0000
I3	126,0000	175,0000	0,4246	76,0000	0,8712	50,0000	33,0000
I4	108,0000	159,0000	0,5287	89,0000	0,8539	19,0000	15,0000
I5	156,0000	123,0000	0,5100	63,0000	0,9010	93,0000	13,0000
I6	167,0000	198,0000	0,4368	91,0000	0,8793	76,0000	30,0000
I7	169,0000	164,0000	0,4722	82,0000	0,8557	87,0000	23,0000
I8	114,0000	138,0000	0,4504	67,0000	0,8660	47,0000	24,0000
I9	98,0000	151,0000	0,5511	78,0000	0,8483	20,0000	8,0000
I10	192,0000	227,0000	0,5324	135,0000	0,8972	57,0000	22,0000

Tabelle 1: Mitochondrien, Klassifikationsgenauigkeit für Testdaten. Mit I(Nr) sind die jeweiligen Testbilder bezeichnet.

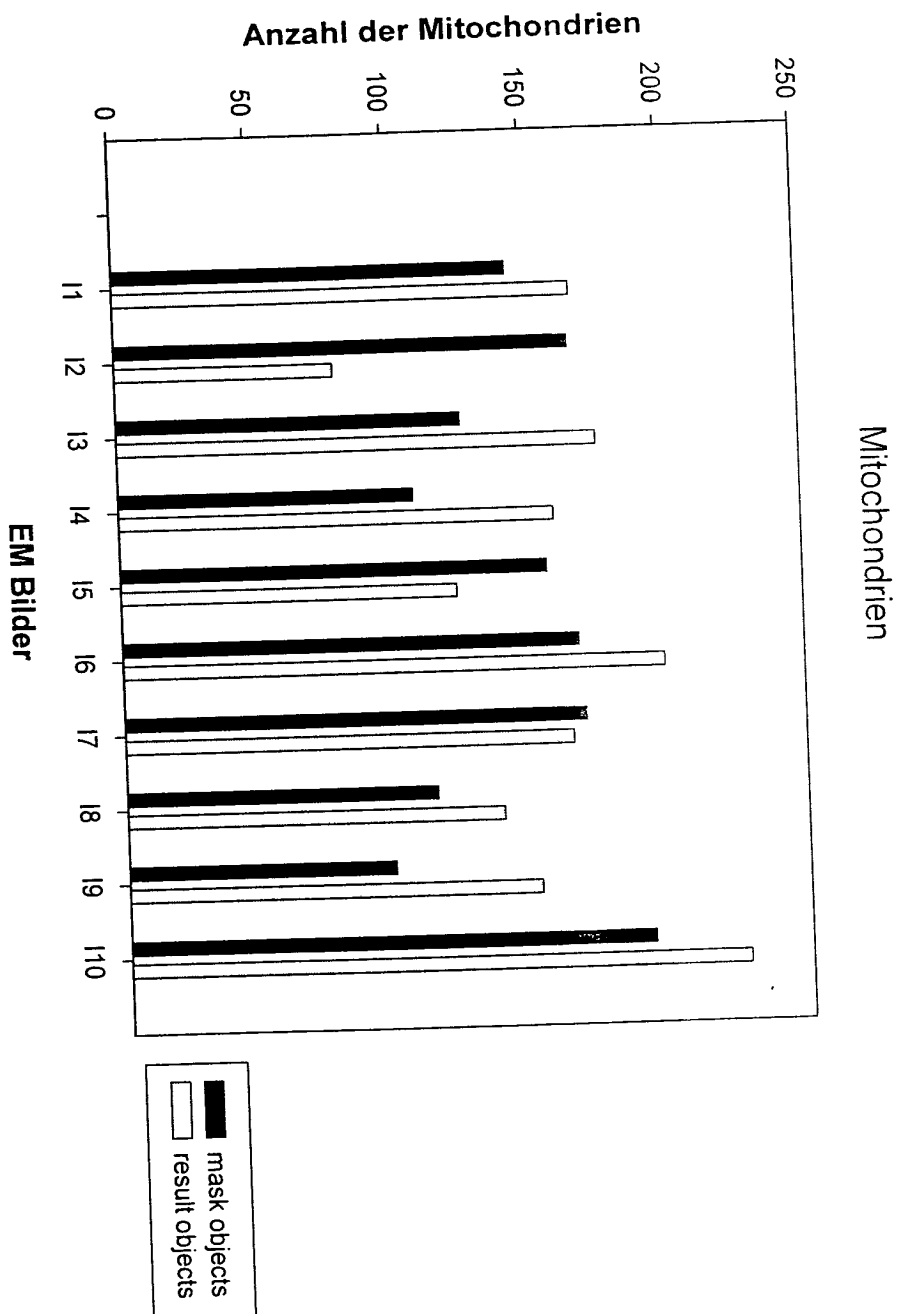


Bild 17: Anzahl der gefundenen Mitochondrien im Vergleich zur Maske

Mitochondrien

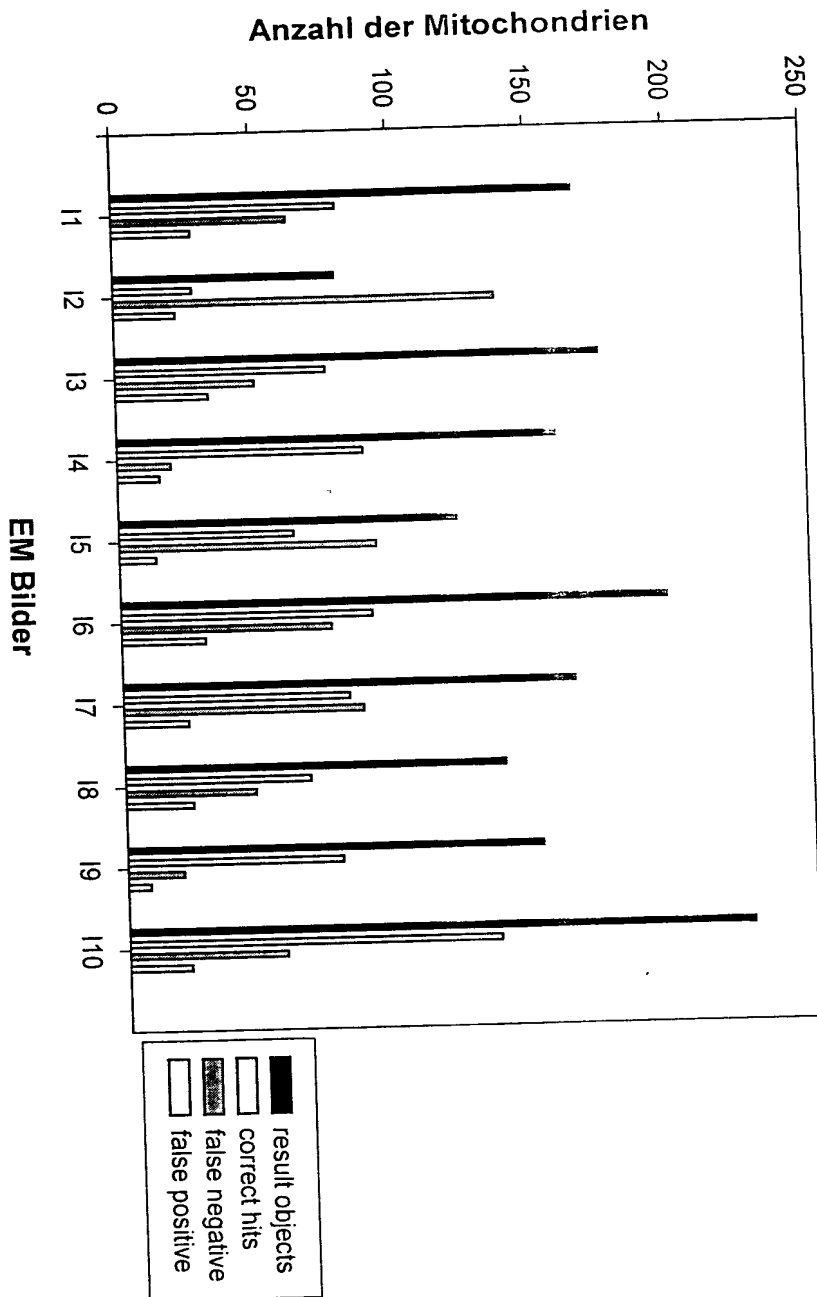


Bild 18: Mitochondrien, correct hits, false negative, false positive.

Mitochondrien

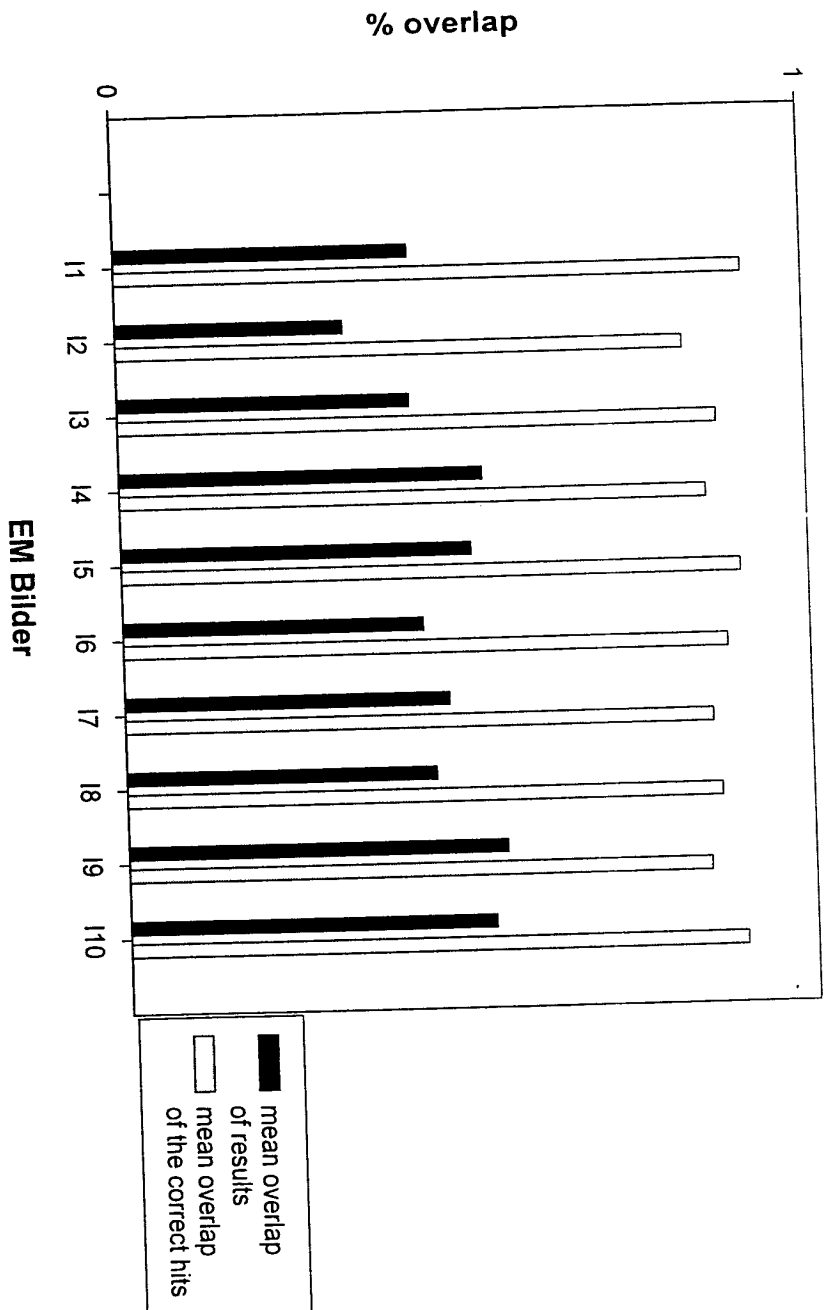


Bild 19: Mitochondrien: mittlere Überlappung zwischen gefundenen Objekten und Maske bzw. zwischen korrekt gefundenen Objekten (hits) und Maske

Mitochondrien

	mask objects	result objects	mean overlap	correct hits	mean overlap	false negative	false positive
Mean			0,4664		0,8710		
StDv			0,0668		0,0270		
Total	1440,0000	1582,0000		790,0000		650,0000	218,0000

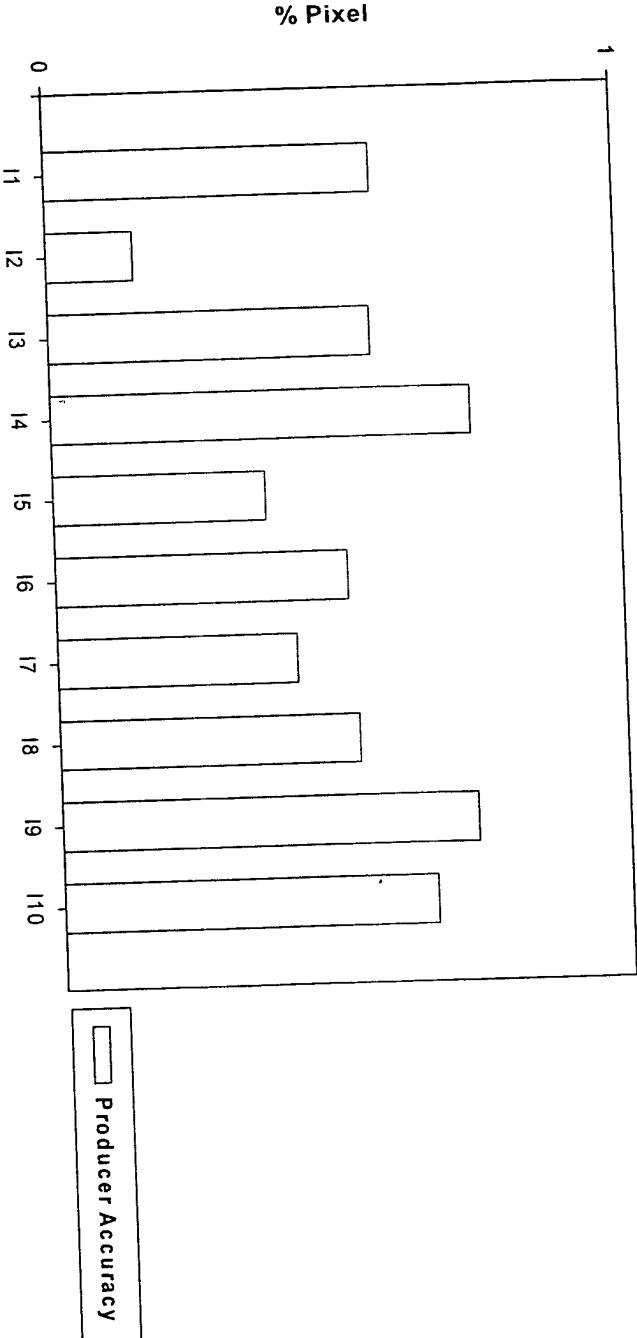
Tabelle 2: Klassifikationsgenauigkeit objektbasiert, Gesamtstatistik für Mitochondrien über 10 Testbilder. Mean: Mittelwert über alle Bilder, StDV: Standard Abweichung, Total: Gesamtanzahl der Mitochondrien

Mitochondrien

	Pixel Classified as Mitochondria	Not found Mitochondria Pixel	Sum Mitochondria Pixel in the Mask	Producer Accuracy
I1	119370,0000	41930,0000	161300,0000	0.74005
I2	68756,0000	115607,0000	184363,0000	0.372938
I3	113863,0000	107321,0000	221184,0000	0.514789
I4	88923,0000	122153,0000	211076,0000	0.421284
I5	88152,0000	78708,0000	166860,0000	0.528299
I6	108933,0000	80725,0000	189658,0000	0.574365
I7	21698,0000	120304,0000	142002,0000	0.152801
I8	80931,0000	61899,0000	142830,0000	0.566625
I9	110299,0000	39862,0000	150161,0000	0.734538
I10	162135,0000	84317,0000	246452,0000	0.657877

Tabelle 3: Pixelbasierte Klassifikationsgenauigkeit für Mitochondrien. I(Nr): EM - Testbilder

Mitochondrien



	Classified as Mitochondria	unclassified Mitochondria Pixel	Sum Mitochondria Pixel in the Mask	Producer Accuracy	User Accuracy
Total	963060,0000	852826,0000	1815886,0000		
Mean				0,5264	1,0000
StdV				0,1778	0,0000

Bild 20: Pixelbasierte Klassifikationsgenauigkeit für Mitochondria.

Sinusoid

	mask objects	result objects	mean overlap	correct hits	mean overlap	false negative	false positive
I1	1,0000	3,0000	0,9679	1,0000	0,9601	0,0000	0,0000
I2	1,0000	106,0000	0,9961	1,0000	0,5682	0,0000	0,0000
I3	1,0000	34,0000	0,8397	1,0000	0,8343	0,0000	4,0000
I4	1,0000	35,0000	0,9427	1,0000	0,9090	0,0000	1,0000
I5	1,0000	10,0000	0,8324	1,0000	0,9301	0,0000	0,0000
I6	1,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	1,0000	0,0000
I7	1,0000	1,0000	0,4212	0,0000	0,0000	1,0000	1,0000
I8	1,0000	1,0000	0,9044	1,0000	0,9187	0,0000	0,0000
I9	1,0000	1,0000	0,8771	1,0000	0,8255	0,0000	0,0000
I10	1,0000	10,0000	0,6512	1,0000	0,9478	0,0000	0,0000

Tabelle 4: Sinusoid : Objektbasierte Klassifikationsgenauigkeit für Testdaten. I(Nr) sind die EM –Testbilder.

SINUSOID

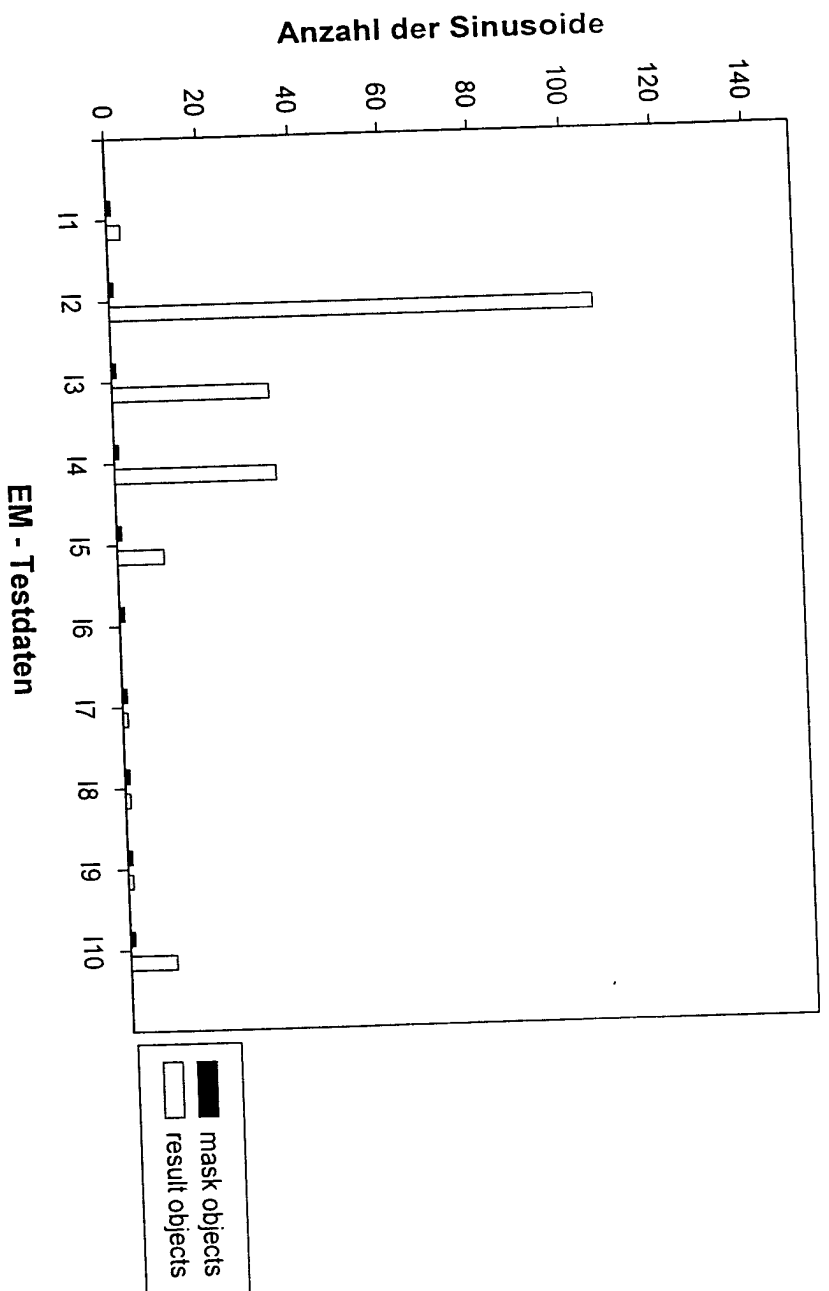


Bild 21: Anzahl der gefundenen Sinusoide im Vergleich zur Maske

Sinusoid

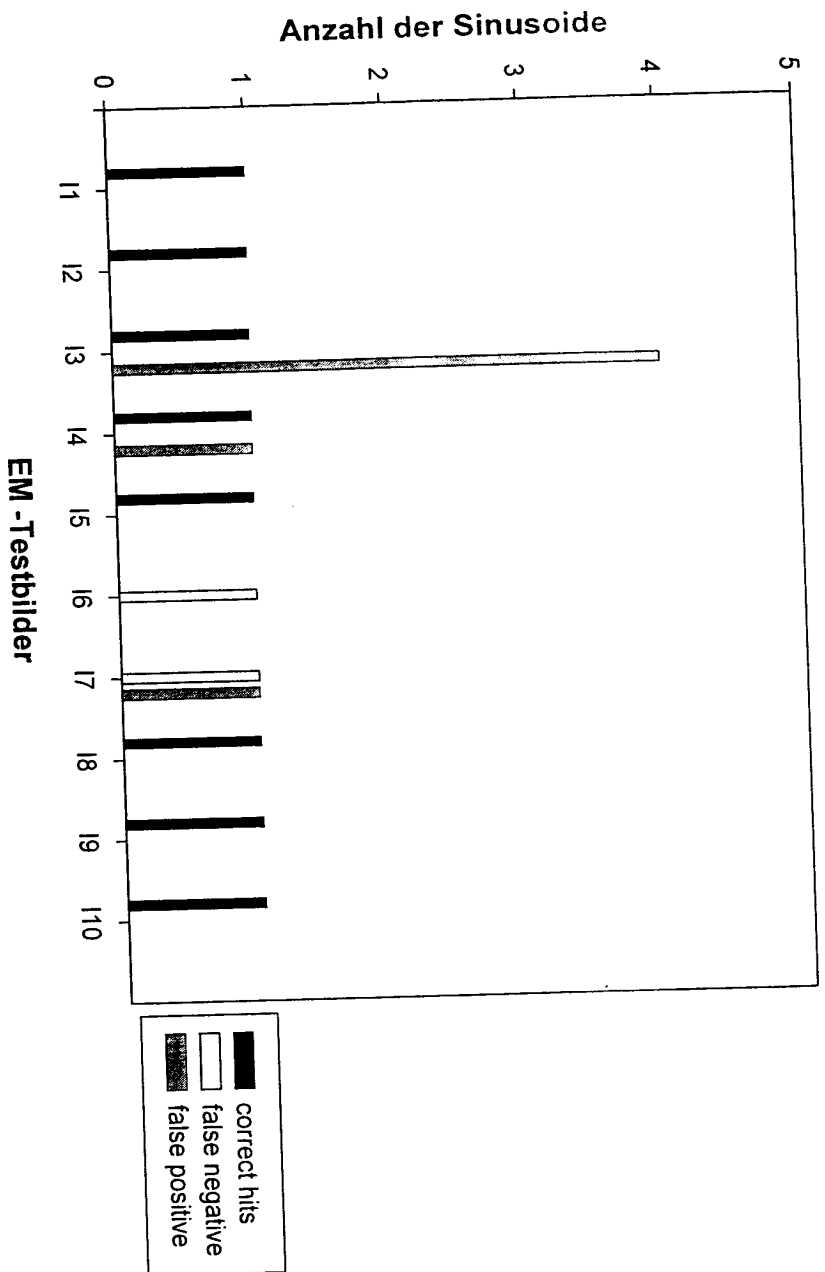


Bild 22: Sinusoid, correct hits, false negative, false positive.

Sinusoid

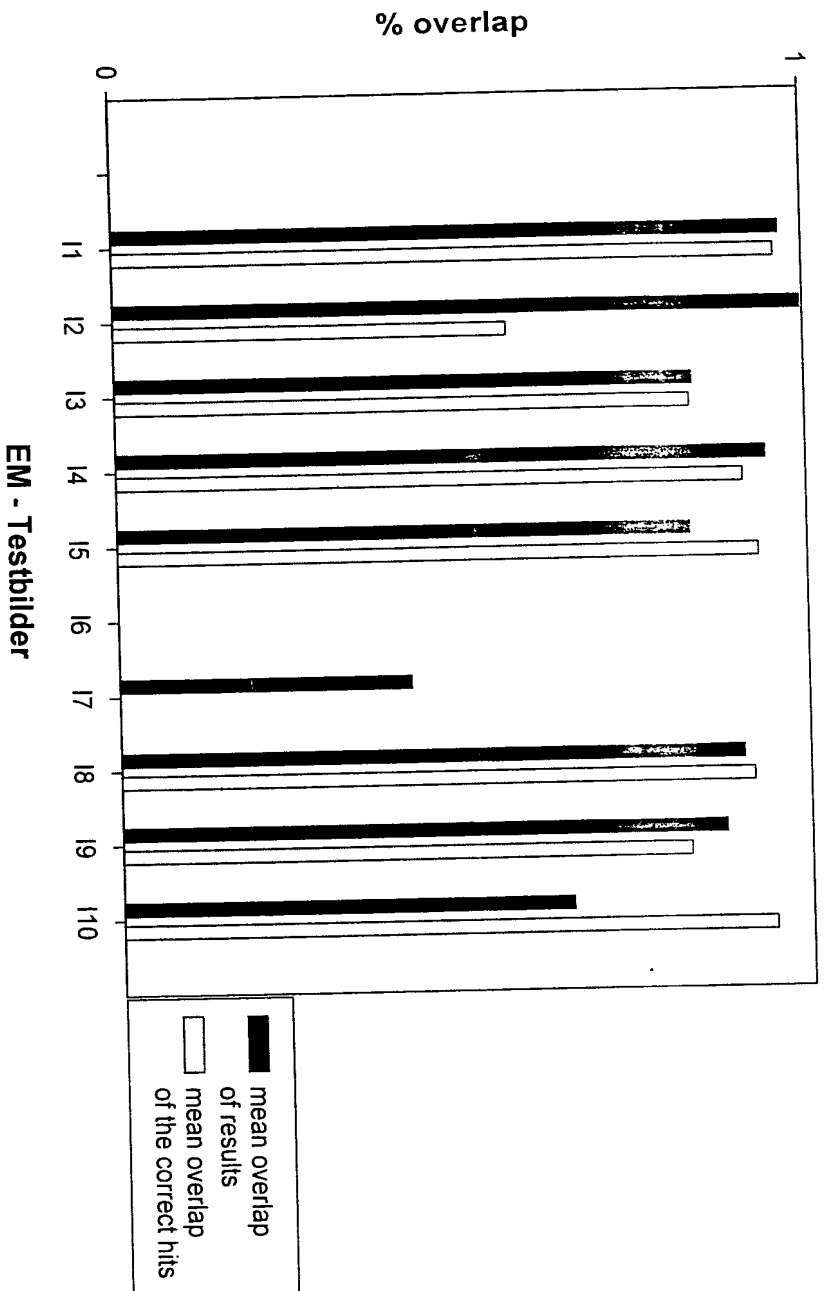


Bild 23: Sinusoid: mittlere Überlappung zwischen gefundenen Objekten und Maske bzw. zwischen korrekt gefundenen Objekten (hits) und Maske

Sinusoid

	mask objects	result objects	mean overlap	correct hits	mean overlap	false negative	false positive
Mean			0,7433		0,6894		
StdV			0,3127		0,3806		
Total	10,0000	201,0000		8,0000		2,0000	6,0000

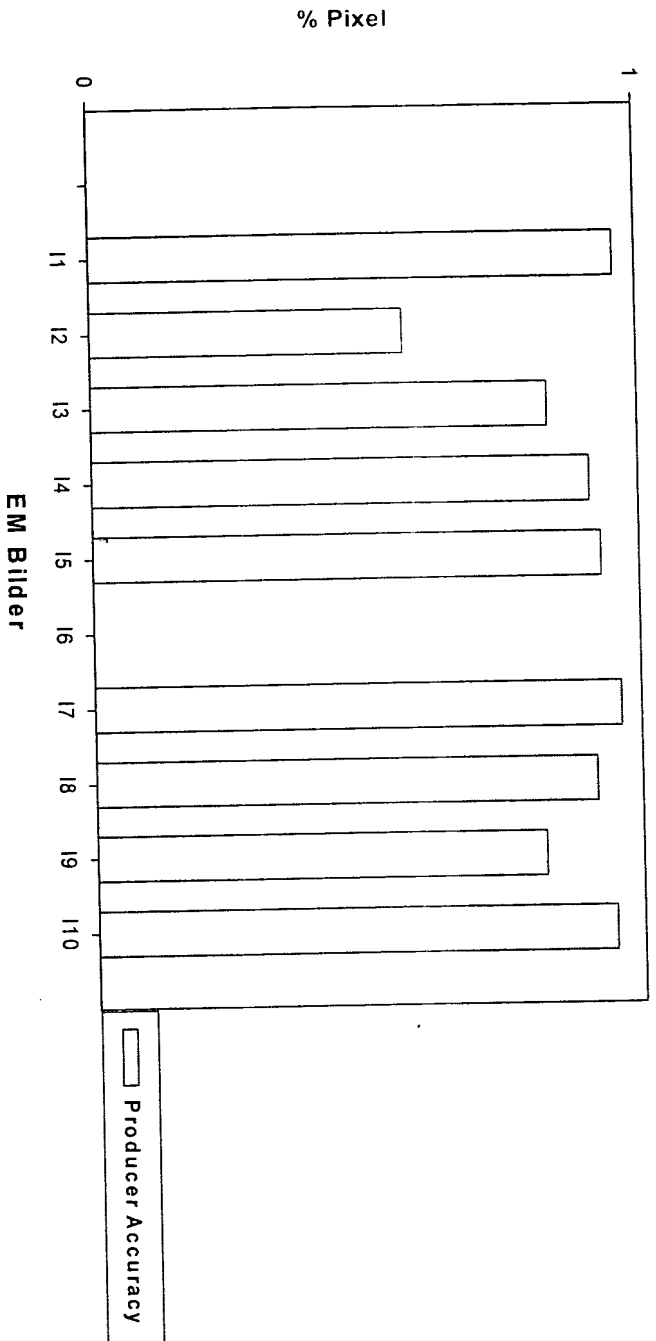
Tabelle 5: Klassifikationsgenauigkeit objektbasiert, Gesamtstatistik für Sinusoid über 10 Testbilder. Mean: Mittelwert über alle Bilder, StdV: Standard Abweichung, Total: Gesamtanzahl der Sinusoide

Sinusoid

	Pixel Classified as Sinusoid	Not found Sinusoid Pixel	Sum Sinusoid Pixel in the Mask	Producer Accuracy	User Accuracy
I1	374669,0000	15561,0000	390230,0000	0,9601	1,0000
I2	210072,0000	154085,0000	364157,0000	0,5769	1,0000
I3	215467,0000	41737,0000	257204,0000	0,8377	1,0000
I4	328171,0000	31457,0000	359628,0000	0,9125	1,0000
I5	371097,0000	27423,0000	398520,0000	0,9312	1,0000
I6	0,0000	114934,0000	114934,0000	0,0000	0,0000
I7	140105,0000	5254,0000	145359,0000	0,9639	1,0000
I8	325046,0000	28754,0000	353800,0000	0,9187	1,0000
I9	188245,0000	39786,0000	228031,0000	0,8255	1,0000
I10	196071,0000	10313,0000	206384,0000	0,9500	1,0000

Tabelle 6: Pixelbasierte Klassifikationsgenauigkeit für Sinusoid. I(Nr): EM - Testbilder

Sinusoid



	Pixel Classified as Sinusoid	Not found Sinusoid Pixel	Sum Sinusoid Pixel in the Mask	Producer Accuracy	User Accuracy
Total	2348943,0000	469304,0000	2818247,0000		
Mean				0,7877	0,9000
SDV				0,2999	0,3162

Bild 24: Pixelbasierte Klassifikationsgenauigkeit für Sinusoid

Nucleus Leberzelle

	mask objects	result objects	mean overlap	correct hits	mean overlap	false negative	false positive
I1	1,0000	1,0000	0,6459	1,0000	0,8456	0,0000	0,0000
I2	1,0000	1,0000	0,9799	1,0000	0,9788	0,0000	0,0000
I3	1,0000	1,0000	0,7795	1,0000	0,9806	0,0000	0,0000
I4	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
I5	1,0000	1,0000	0,9144	1,0000	0,9907	0,0000	0,0000
I6	1,0000	2,0000	0,4291	1,0000	0,9821	0,0000	1,0000
I7	2,0000	1,0000	0,7816	1,0000	0,9622	1,0000	0,0000
I8	2,0000	2,0000	0,9805	2,0000	0,9790	0,0000	0,0000
I9	2,0000	1,0000	0,9571	1,0000	0,9935	1,0000	0,0000
I10	1,0000	1,0000	0,9819	1,0000	0,9736	0,0000	0,0000

Tabelle 7: Nucleus der Leberzelle: Objektbasierte Klassifikationsgenauigkeit für Testdaten. I(Nr) sind die EM –Testbilder.

Nucleus Leberzelle

	mask objects	result objects	mean overlap	correct hits	mean overlap	false negative	false positive
Mean			0,7451		0,8686		
StdV			0,3175		0,3082		
Total	12,0000	11,0000		10,0000		2,0000	1,0000

Tabelle 8: Klassifikationsgenauigkeit objektbasiert, Gesamtstatistik für Zellkern der Leberzelle über 10 Testbilder. Mean: Mittelwert über alle Bilder, StdV: Standard Abweichung, Total: Gesamtanzahl der Leber Zellkerne

Nucleus Leberzelle

	Pixel Classified as Nucleus	Not found Nucleus Pixel	Sum Nucleus Pixel in the Mask	Producer Accuracy	User Accuracy
I1	154338,0000	28180,0000	182518,0000	0,8456	1,0000
I2	150302,0000	11435,0000	161737,0000	0,9293	1,0000
I3	165961,0000	3279,0000	169240,0000	0,9806	1,0000
I4	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
I5	41999,0000	8037,0000	50036,0000	0,8394	1,0000
I6	170907,0000	3107,0000	174014,0000	0,9821	1,0000
I7	170387,0000	63986,0000	234377,0000	0,7270	1,0000
I8	225974,0000	5609,0000	231583,0000	0,9758	1,0000
I9	216772,0000	16340,0000	233112,0000	0,9299	1,0000
I10	104736,0000	2839,0000	107575,0000	0,9736	1,0000

Tabelle 9: Pixelbasierte Klassifikationsgenauigkeit für Nucleus (Zellkern) der Leberzelle. I(Nr): EM - Testbilder

Nucleus Leberzelle

	Pixel Classified as Nucleus	Not found Nucleus Pixel	Sum Nucleus Pixel in the Mask	Producer Accuracy	User Accuracy
Total	1401376.0000	142812.0000	1544192.0000		
Mean				0,8183	0,9000
StDV				0,2993	0,3162

Tabelle 10: Pixelbasierte Klassifikationsgenauigkeit für Nucleus (Zellkern) der Leberzelle

Lumen

	mask objects	result objects	mean overlap	correct hits	mean overlap	false negative	false positive
I1	1,0000	2,0000	0,9782	1,0000	0,6855	0,0000	0,0000
I2	1,0000	1,0000	0,9944	1,0000	0,9604	0,0000	0,0000
I3	1,0000	1,0000	0,9840	1,0000	0,7686	0,0000	0,0000
I4	1,0000	1,0000	0,9882	0,0000	0,0000	1,0000	0,0000
I5	1,0000	6,0000	0,9973	0,0000	0,0000	1,0000	0,0000
I6	1,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	1,0000	0,0000
I7	1,0000	1,0000	0,9312	1,0000	0,9779	0,0000	0,0000
I8	1,0000	1,0000	0,9182	0,0000	0,0000	1,0000	0,0000
I9	1,0000	1,0000	0,9895	1,0000	0,9427	0,0000	0,0000
I10	1,0000	1,0000	0,9615	1,0000	0,9896	0,0000	0,0000

Tabelle.: Lumen: Objektbasierte Klassifikationsgenauigkeit für Testdaten. I(Nr) sind die EM -Testbilder.

Lumen

	mask objects	result objects	mean overlap	correct hits	mean overlap	false negative	false positive
Mean			0,8742		0,5325		
StdV			0,3084		0,4681		
Total	10,0000	15,0000		6,0000		4,0000	0,0000

Tabelle 12: Klassifikationsgenauigkeit objektbasiert, Gesamtstatistik für das Lumen über 10 Testbilder. Mean: Mittelwert über alle Bilder, StdV: Standard Abweichung, Total: Gesamtanzahl der Lumen

Lumen

	Pixel Classified as Lumen	Not found Lumen Pixel	Sum Lumen Pixel in the Mask	Producer Accuracy	User Accuracy
I1	136308,0000	55477,0000	198856,0000	0,6855	0,9782
I2	163387,0000	4889,0000	170129,0000	0,9604	0,9944
I3	50936,0000	1972,0000	66272,0000	0,7686	0,9841
I4	123003,0000	106533,0000	264864,0000	0,4644	0,9883
I5	80948,0000	148079,0000	302721,0000	0,2674	0,9841
I6	0,0000	20077,0000	20077,0000	0,0000	0,0000
I7	29213,0000	142,0000	29872,0000	0,9779	0,9312
I8	77843,0000	91208,0000	175079,0000	0,4446	0,9191
I9	61161,0000	1069,0000	64877,0000	0,9427	0,9895
I10	116080,0000	346,0000	117303,0000	0,9896	0,9615

Tabelle 13: Pixelbasierte Klassifikationsgenauigkeit für Lumen. I(Nr): EM - Testbilder

Lumen

	Pixel Classified as Lumen	Not found Lumen Pixel	Sum LumenPixel in the Mask	Producer Accuracy	User Accuracy
Total	838879,0000	429792,0000	1410050,0000		
Mean				0,6501	0,8731
StdV				0,3441	0,3078

Tabelle 14: Pixelbasierte Klassifikationsgenauigkeit für Lumen

Alle Zellkerne pro EM - Testbild

	mask objects	result objects	mean overlap	correct hits	mean overlap	false negative	false positive
I1	2,0000	1,0000	0,6469	1,0000	0,8456	1,0000	0,0000
I2	2,0000	1,0000	0,9799	1,0000	0,9788	1,0000	0,0000
I3	2,0000	2,0000	0,8804	2,0000	0,9851	0,0000	0,0000
I4	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
I5	1,0000	1,0000	0,9144	1,0000	0,9907	0,0000	0,0000
I6	2,0000	2,0000	0,4291	1,0000	0,9821	1,0000	1,0000
I7	3,0000	1,0000	0,7816	1,0000	0,9622	2,0000	0,0000
I8	3,0000	2,0000	0,9805	2,0000	0,9790	1,0000	0,0000
I9	3,0000	1,0000	0,9571	1,0000	0,9935	2,0000	0,0000
I10	1,0000	1,0000	0,9819	1,0000	0,9736	0,0000	0,0000

Tabelle 15: Alle Zellkerne pro Bild: Objektbasierte Klassifikationsgenauigkeit für Testdaten. I(Nr) sind die EM-Testbilder.

Alle Nuclei pro EM - Testbild

	mask objects	result objects	mean overlap	correct hits	mean overlap	false negative	false positive
Mean			0,7552		0,8691		
StDv			0,3203		0,3084		
Total	19,0000	12,0000		11,0000		8,0000	1,0000

Tabelle 16: Klassifikationsgenauigkeit objektbasiert, Gesamtstatistik für alle Nuclei pro EM Testbild über 10 Testbilder.
Mean: Mittelwert über alle Bilder, StDV: Standard Abweichung, Total: Gesamtanzahl der Nuclei

Alle Nuclei pro EM - Testbild

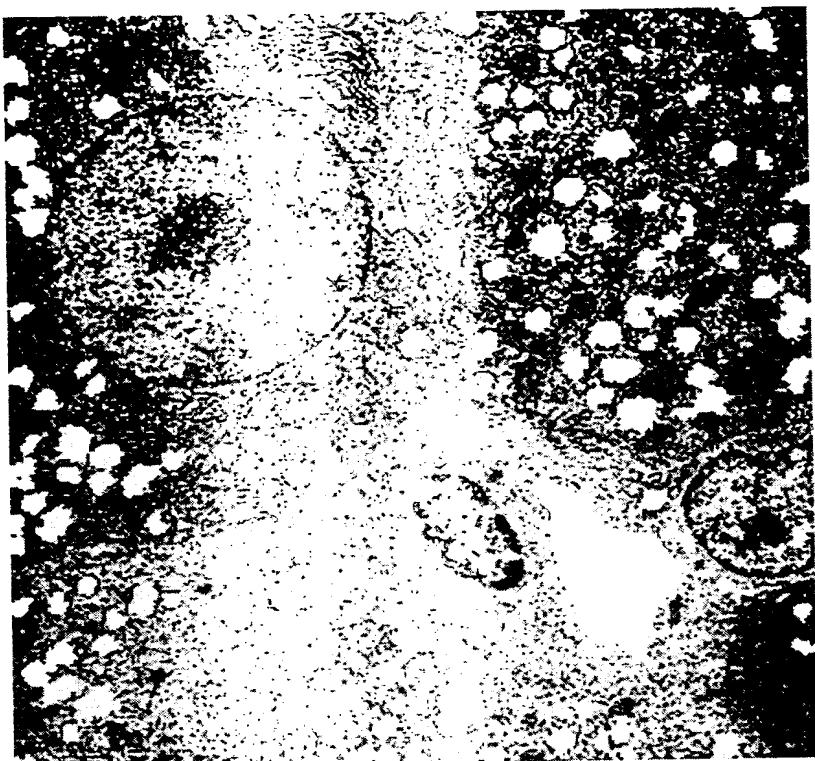
	Pixel Classified as Nuclei	Not found Nuclei Pixel	Sum Nuclei Pixel in the Mask	Producer Accuracy	User Accuracy
I1	154338,0000	68534,0000	261444,0000	0,5903	1,0000
I2	150302,0000	54944,0000	205270,0000	0,7322	1,0000
I3	228938,0000	3906,0000	232878,0000	0,9831	0,9953
I4	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
I5	41999,0000	8037,0000	50036,0000	0,8394	1,0000
I6	170907,0000	50726,0000	221633,0000	0,7711	1,0000
I7	170387,0000	82542,0000	252938,0000	0,6736	1,0000
I8	225974,0000	27396,0000	253376,0000	0,8919	1,0000
I9	216772,0000	49220,0000	293466,0000	0,7387	1,0000
I10	104736,0000	7363,0000	112099,0000	0,9343	1,0000

Tabelle 17: Pixelbasierte Klassifikationsgenauigkeit für alle Nuclei pro EM - Bild. I(Nr): EM - Testbilder

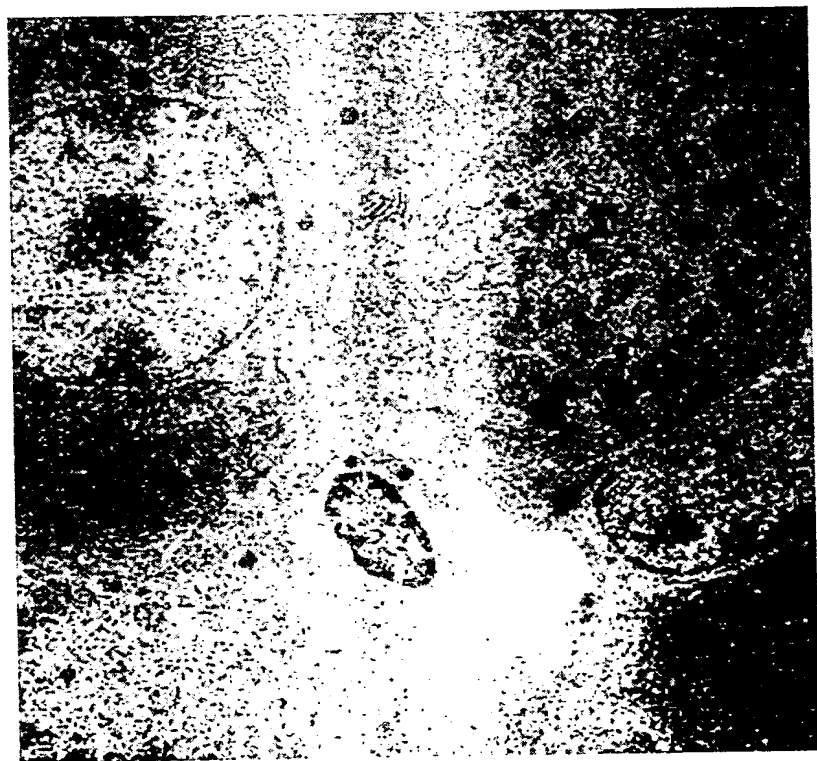
Alle Nuclei pro EM - Testbild

	Pixel Classified as Nucleus	Not found Nucleus Pixel	Sum Nucleus Pixel in the Mask	Producer Accuracy	User Accuracy
Total	1464353,0000	352668,0000	1883140,0000	7,1546	8,9953
Mean	146435,3000	35266,8000	188314,0000	0,7155	0,8995
StdV	77042,1048	29761,6504	99213,3342	0,2787	0,3161

Tabelle 18: Pixelbasierte Klassifikationsgenauigkeit für alle Nuclei pro EM - Testbild

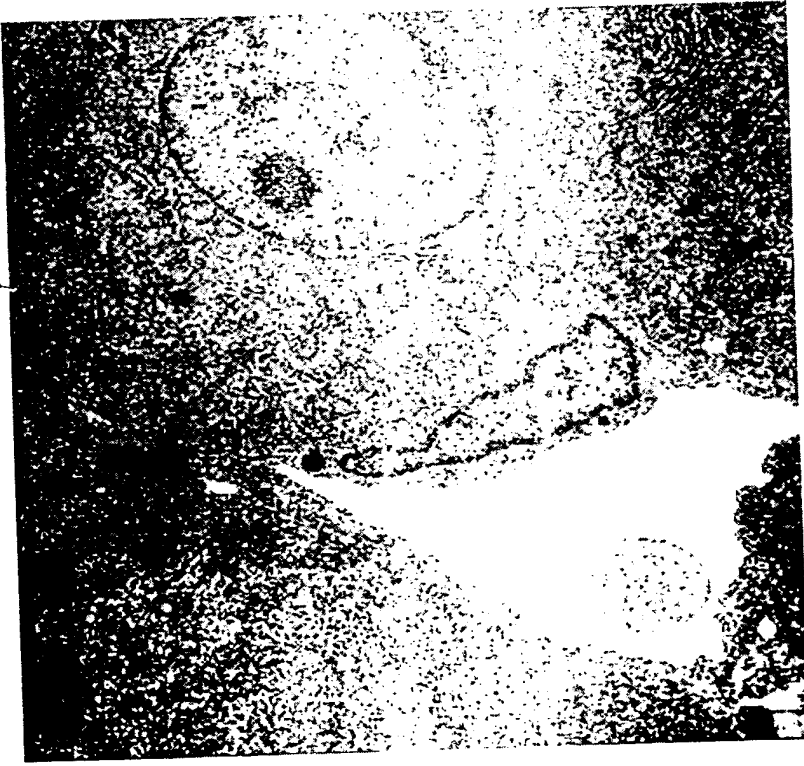


a)

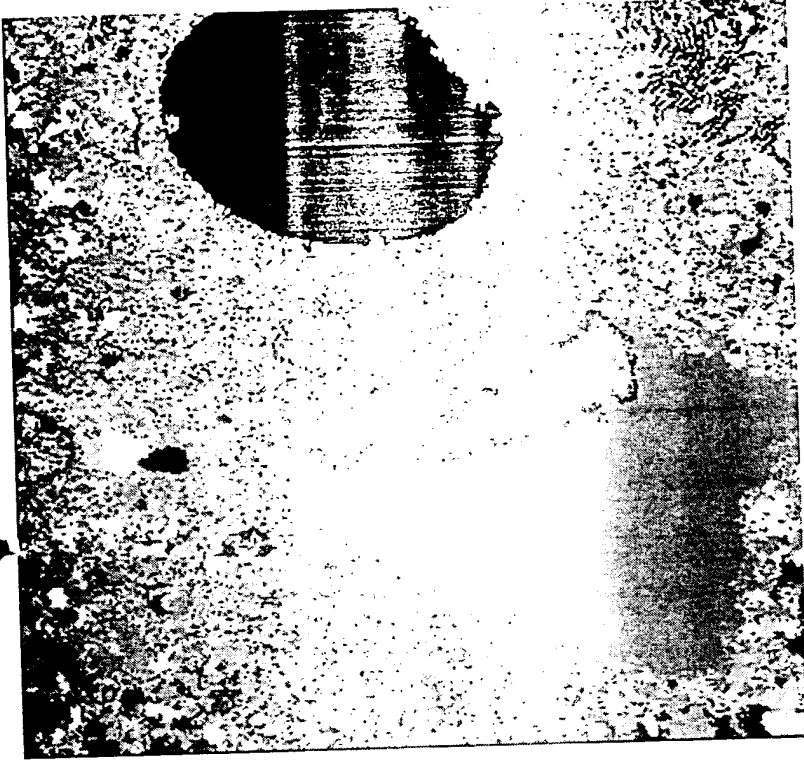


b)

Bild 25: Testbid I7 Mitochondrien. a) original, b) Klassifikationsergebnis (orange)



a)



b)

Bild 26: Testbild I2 Sinusoid. a) original, b) Klassifikationsergebnis (rosa)

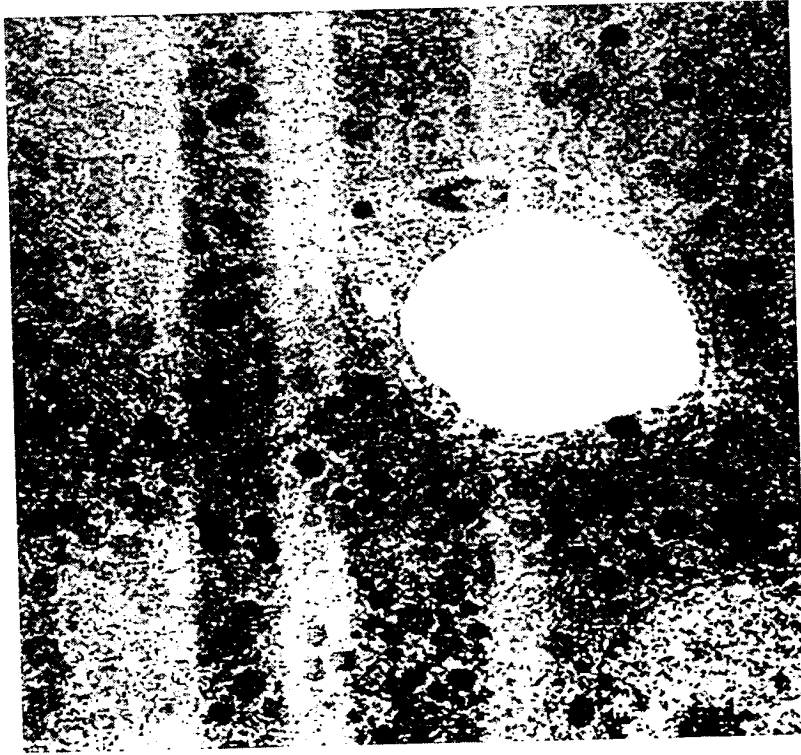


b)

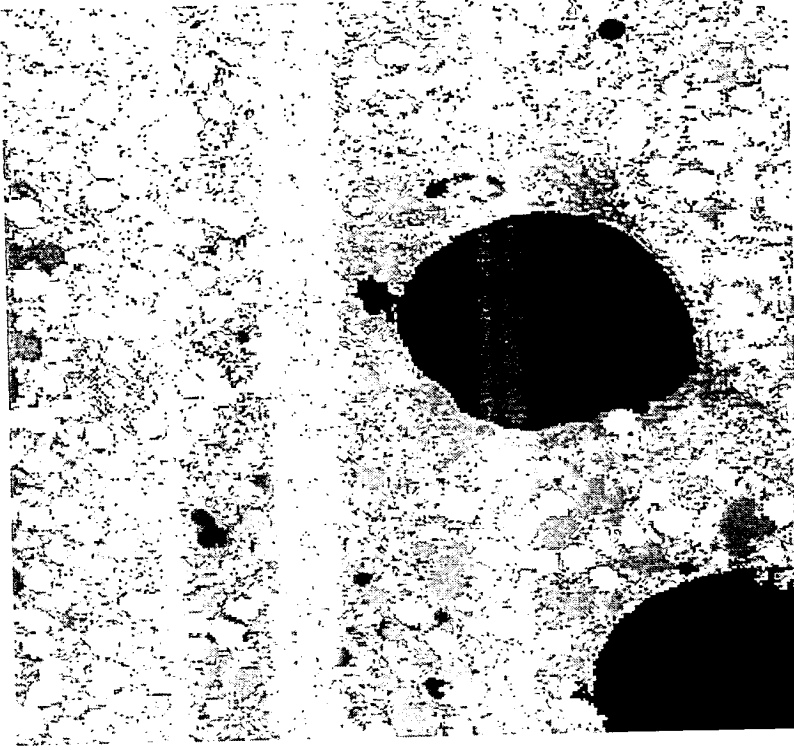


a)

Bild 27: Testbild I8 Leberzellkern. a) original, b) Klassifikationsergebnis (blau)

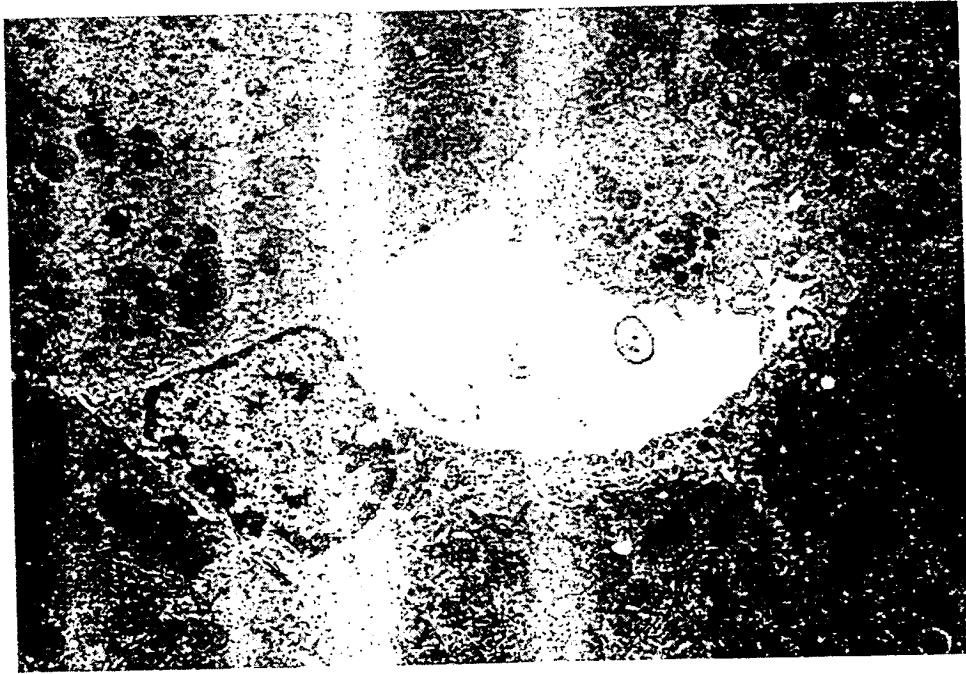


a)

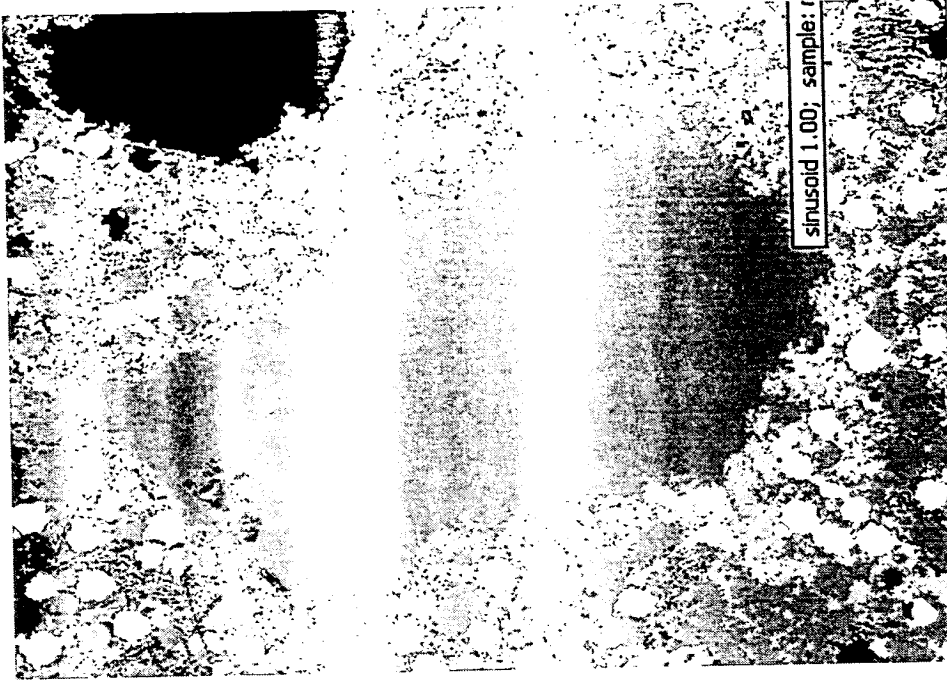


b)

Bild 28: Testbild I10 Lumen. a) original, b) Klassifikationsergebnis (rot)



a)



b)

Bild 29: Testbild I1 Sinusoid. a) original, b) Klassifikationsergebnis (rosa)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.